UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 53

LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT

(à propos de 20 observations)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

par

CLAUDE RIBOT

interne des hôpitaux

Membres du Jury : MM. DALOUS *Président*

BOULARD
REGNIER
ROCHICCIOLI } *Assesseurs*

JUSKIEWENSKI *Suppléant*

M. le Professeur SOREL *Membre honoraire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD

1972

LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT

(à propos de 20 observations)

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université — M. LARENG
1e Vice-Président — M. MATHIS
2e Vice-Président — M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN — M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL — M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire		Professeur honoraire	M. PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan	Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan	Anatomie Appliquée	.....	.....
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil	Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan	Byophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
			Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
			Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil	Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan	Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
			Histologie	M. BIMES	Rangueil
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan			
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
			Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Climique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil			
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil	Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil			
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil	Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan	Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
			Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan	Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan	Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan			
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil	Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil	Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Neurologie	M. RASCOL	Purpan	Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan	Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil	Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil	Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil	Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil	Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan	Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil	Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil	Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Bcatériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan			
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil	Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil	Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan	Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil	Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan	Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
			Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université — M. PRINEAU J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 53

LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT

(à propos de 20 observations)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

par

CLAUDE RIBOT

interne des hôpitaux

Membres du Jury : MM. DALOUS *Président*

BOULARD
REGNIER
ROCHICCIOLI } *Assesseurs*

JUSKIEWENSKI *Suppléant*

M. le Professeur SOREL *Membre honoraire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

A MES PARENTS,
En temoignage de mon amour filial.

A MA GRAND-MERE,

A TOUS LES MIENS,

A MES BEAUX-PARENTS,

A NOS AMIS,

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL,

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS,

Professeur de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

A NOTRE JURY DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. BOULARD,

Professeur de Pathologie Médicale Générale Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. REGNIER,

Professeur de Clinique Médicale et de la Première Enfance
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI,

Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. JUSKIEWENSKI

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie et d'Organogenèse
Chirurgien des Hôpitaux

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX,

A NOS AMIS DE MEDECINE INFANTILE,

A NOS CAMARADES D'INTERNAT,

Avant de présenter notre thèse, nous avons à cœur d'exprimer notre reconnaissance et notre attachement :

— A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux d'ALGER *qui ont assuré le début de notre formation médicale et éveillé en nous l'amour de la Médecine.*

— A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de TOULOUSE *dont l'accueil a facilité la poursuite de nos études qui ont été marquées par la richesse de leur enseignement.*

Nous exprimons plus particulièrement notre gratitude aux Maîtres qui nous font l'honneur de constituer le Jury de notre Thèse et à tous ceux qui ont assuré notre formation Pédiatrique :

Monsieur le Professeur R. SOREL nous a reçu dans son Ecole dès notre Externat, avec la plus grande bienveillance. Ses qualités humaines, son grand sens clinique, l'étendue de ses connaissances et de sa culture ont profondément marqué nos années d'Internat. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur A. DALOUS nous a toujours témoigné une grande sympathie. Au cours de nos stages d'interne dans son Service, la clarté rigoureuse de son enseignement, sa riche expérience clinique, son amour et sa connaissance si profonds de « L'Enfant malade » ont suscité en nous la plus grande admiration. Que ce travail soit un témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Cl. BOULARD sait à quel point nous sommes heureux de l'avoir aujourd'hui pour juge. Il nous a accueilli dans son Ecole d'Endocrinologie avec une paternelle bienveillance.

Son remarquable sens clinique, la richesse de sa culture font notre admiration. Nous essaierons de nous montrer digne de sa confiance.

Monsieur le Professeur Cl. REGNIER nous a réservé un accueil toujours bienveillant dans son Service et nous a fait l'honneur de s'intéresser à notre travail. Son dynamisme, son affectueuse exigence ont été pour nous un précieux soutien. Nous le remercions vivement de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien siéger à cette thèse.

Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI nous a confié cette thèse qu'il a bien voulu guider avec tout son dynamisme, son érudition brillante, son amicale sollicitude. Il a pris une part essentielle à notre orientation Pédiatrique et nous a fait découvrir l'Endrocrinologie Infantile. Nous avons en lui un Maître et un exemple. Nous sommes heureux de lui exprimer ici toute notre gratitude, notre admiration et notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur JUSKIEWENSKI nous fait l'honneur de siéger à notre Jury de thèse. Durant nos stages d'interne dans le Service de Chirurgie Infantile, nous avons pu bénéficier de sa connaissance de la chirurgie néonatale et urologique et admiré l'élégance de son geste chirurgical. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur PASQUIE nous a accueilli avec cordialité au sein de l'Ecole de Chirurgie Infantile qu'il anime, nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

Nous remercions également tous ses collaboraeturs, pour leur enseignement, qui a permis de compléter notre formation pédiatrique et pour leur amicale sympathie, plus particulièrement les Docteurs P. BAQUE, B. PETEL et Ph. VAYSSE.

Nous voulons également exprimer toute notre reconnaissance à nos Aînés de Pédiatrie :

M^me^ le Docteur J. SALANOVA nous a fait découvrir la Pédiatrie. Nous avons toujours admiré la finesse de son analyse, l'élégance de son raisonnement, la rigueur de sa synthèse.

M. le Docteur G. DUTAU est pour nous un aîné amical et attentif. Il a assuré notre préparation au Concours d'Internat avec un dévouement inlassable. Son enseignement, ses conseils, nous sont précieux. Nous l'assurons de notre amical attachement.

M. le Docteur J. GHISOLFI nous a fait bénéficier de sa grande expérience. La clarté de son raisonnement, la pertinence de ses remarques nous ont toujours été très utiles.

Aux Chefs de Clinique de Médecine Infantile, les Docteurs Ph. BARTHE, J.-P. CARRIERE, P. ANDRIEU, H. PACZUSZINSKI, et M. ROLLAND.

La réalisation de ce travail n'a été possible que grâce à la gentillesse de tout le personnel des Secrétariats de Médecine Infantile et plus particulièrement de M^me^ J. MERCANTON, de M^me^ N. LESCARRET qui a assuré la dactylographie de notre Thèse. Nous leur adressons tous nos remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1. L'HYPOGLYCEMIE FONCTIONNELLE AVEC CETOSE

— Historique.
— Observations.
— Commentaires cliniques.
— Commentaires biologiques.
— Commentaires physiopathologiques.
  — Rappel de la cétogénèse.
  — Analyse des hypothèses physiopathologiques.
— Conclusions.

2. L'HYPOGLYCEMIE FONCTIONNELLE AVEC DEFICIT ENDOCRINIEN

— Introduction.
— Observations.
— Commentaires cliniques.
— Commentaires biologiques.
— Commentaires physiopathologiques.
  — Déficit endocrinien isolé.
  — Déficits endocriniens associés.

3. RELATIONS ENTRE L'HYPOGLYCEMIE FONCTIONNELLE AVEC CETOSE ET L'HYPOGLYCEMIE AVEC DEFICIT ENDOCRINIEN

— Observation.
— Commentaires.

4. TRAITEMENT

— CONCLUSION GENERALE.
— BIBLIOGRAPHIE.

La fréquence des causes fonctionnelles, c'est-à-dire des troubles de la mise en jeu des mécanismes de la régulation glucidique, est le trait dominant des hypoglycémies observées chez l'enfant après la période néo-natale.

Ces hypoglycémies fonctionnelles, d'abord considérées comme idiopathiques commencent maintenant à être mieux connues grâce à l'exploration plus complète, métabolique, hormonale, du métabolisme glucidique, ce qui permet de distinguer :

— des Hypoglycémies fonctionnelles avec hyperinsulinisme,
— des Hypoglycémies fonctionnelles avec cétose,
— des Hypoglycémies fonctionnelles avec déficit endocrinien.

Si l'augmentation de l'insulinémie, spontanée ou provoquée par l'ingestion de certains acides aminés (comme la leucine) confère à la première variété d'hypoglycémie fonctionnelle une individualité incontestable, les limites semblent moins nettes entre l'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose et l'hypoglycémie fonctionnelle avec déficit endocrinien parce que leurs mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus, parce qu'il existe entre elles de nombreux points communs.

Ce sont ces deux variétés d'hypoglycémie fonctionnelle que nous nous proposons d'étudier, à partir d'observations recueillies dans les services de la Clinique Médicale Infantile depuis 1967.

L'HYPOGLYCÉMIE FONCTIONNELLE AVEC CÉTOSE

Voici donc certainement la variété la plus fréquente des hypoglycémies de l'enfant (7-36-73-110) puisqu'elle représente au moins la moitié des causes d'hypoglycémie, qu'elles soient organiques ou fonctionnelles, et c'est paradoxalement aussi la moins bien connue sur le plan physiopathologique car son mécanisme exact n'est pas encore élucidé.

Les idées ont du reste évolué concernant cette variété d'hypoglycémie, et cette évolution peut être schématiquement divisée en trois étapes :

1. — La première étape est celle des *constatations cliniques* dont le début est marqué par l'individualisation, à partir du cadre très large des vomissements acétonémiques ou cycliques décrits par MARFAN (85) au début du siècle, d'un syndrome de gravité plus marqué associant convulsions, hypoglycémie et acétonurie en 1924 par ROSS (99) et JOSEPHS (70-71); parallèlement se dégage la notion d'une sensibilité au jeûne plus marquée chez certains enfants présentant des antécédents de vomissements cycliques et surtout STROM (119) met en évidence l'intérêt chez eux, d'un régime de « provocation » susceptible de reproduire de telles crises de vomissements, ce régime étant hypocalorique et hyperlipidique.

Et c'est sous le nom « d'hypoglycémie fonctionnelle » (RECTOR et JENNINGS) (95) ou « hypoglycémie par hyperactivité physiolo-

gique » (HARTMANN et JAUDON) (60) ou « hypoglycémie spontanée » (ELIAS et TURNER) (37) que sont désormais colligés les nombreux cas de crises convulsives avec hypoglycémie et acétonurie qui continuent à être signalés; une forme familiale touchant deux jumeaux est décrite par MANN (84) en 1959.

2. — La deuxième étape est l'étape *biologique,* marquée par le travail de ELEANOR COLLE et ROBERT ULSTROM (25) qui en 1964 :

— d'une part dégagent à partir des observations publiées jusqu'alors les principales caractéristiques cliniques de ce syndrome « d'hypoglycémie cétogène » (KETOTIC Hypoglycemia).

— D'autre part et surtout proposent une épreuve biologique qui doit servir de base au diagnostic de ce syndrome, *l'épreuve du régime hypocalorique cétogène.*

Enfin grâce aux résultats apportés par leur exploration biologique, ils jettent les bases des premières hypothèses pathogéniques; pour eux « le mécanisme pathologique général semble être une perturbation du métabolisme glucidique avec disparition des réserves glycogéniques hépatiques et défaut d'adaptation de la consommation lipidique ».

Voici donc l'hypoglycémie cétogène individualisée sur les plans cliniques et biologiques, parmi les différentes variétés d'hypoglycémie de l'enfant. De nombreux travaux lui sont consacrés tant en France qu'à l'étranger mais les problèmes demeurent et c'est :

3. — La troisième étape, actuelle, ou *physiopathologique.*

— En effet la valeur du régime hypocalorique cétogène comme de toute nouvelle méthode diagnostique, après avoir été admise de manière univoque est actuellement remise en question et par là-même, c'est l'individualité de ce syndrome qui est discutée.

— De plus si les progrès de l'exploration métabolique et hormonale ont permis de mieux préciser les anomalies biologiques, ils n'ont pas pour autant résolu tous les problèmes.

C'est pourquoi, grâce aux observations personnelles recueillies dans les différents services de la clinique Médicale Infantile de l'Hôpital PURPAN à TOULOUSE, et aux observations recueillies dans la littérature, nous nous proposons de dégager les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ce syndrome et d'analyser les hypothèses physiopathologiques actuelles.

OBSERVATIONS

Nous avons pu recueillir parmi les enfants hospitalisés pour le problème d'une hypoglycémie de 1968 à 1971 dans les Services de la Clinique Médicale Infantile 6 observations évocatrices d'une HYPOGLYCEMIE FONCTIONNELLE AVEC CETOSE (H.F.C.).

Par ailleurs nous avons colligé dans la littérature 51 observations publiées depuis 1964.

A) *OBSERVATIONS PERSONNELLES* (tableau n° 1).

Obs. n° 1 : G... M.-P. (Dossier 305/68).

— Il s'agit d'une fille née au 8e mois d'une grossesse normale, l'accouchement est fait par forceps, le poids de naissance (P.N.) est de 2 kg. La période néo-natale se déroule normalement. Le développement psychomoteur (D.P.M.) se fait avec un certain retard (marche à 22 mois); le développement staturopondéral (D.S.P.) est normal. C'est la première enfant de la fratrie qui comporte une autre fillette de 9 mois en bonne santé, la mère présente une comitialité.

— Elle est hospitalisée pour la première fois à l'âge de 1 an 10 mois pour une crise convulsive généralisée, survenue le matin avant toute prise alimentaire, suivie d'une phase comateuse assez longue; la glycémie est alors à 0,26 g/l, l'acétonurie abondante (+ + +). Après le traitement d'urgence (Perfusion de sérum glucosé hypertonique) la conscience revient rapidement à la normale et l'examen clinique pratiqué alors est entièrement négatif.

OBSERVATIONS PERSONNELLES
(Tableau 1)

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat. (mois)	Antécédents Périnataux	Antécédents		Age (année)	Circonst. survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Acéto.	Examen	
					Pers.	Famil.						Poids	Taille
1	F	2	8	Forceps	R.P.M.	—	1 10/12	matin	convulsion	0,26	++++	— 1 DS	N
2	G	?	?	Césarienne	—	Diabète	1 8/12	matin	convulsion	0,45	++		
							1 10/12	matin	convulsion				
							2 9/12	matin	convulsion				
							3 2/12	matin	convulsion	0,76	—	N	N
3	G	3,2	9		Vomis.	—	4	matin	hypotonie				
					R.P.M.		5 6/12	matin	sueurs pâl.	0,70	+++	— 1 DS	N
4	G	2,2	8	Cyanose, conv	Comitial	—	2 3/12	G.E.A.	convulsion	0,20	+++	— 2 DS	N
5	G	3	9	Forceps	—	—	1 5/12	matin	hypotonie	0,70	+	— 1,5 DS	N
6	G	2,3	9	Césarienne	—	—	1 5/12	matin	convulsion	0,30	+++	— 1,5 DS	N

Résumé des principales données cliniques et biologiques.

— Ceci orientait d'emblée les investigations vers un trouble de la glycorégulation d'autant que les autres examens à visée étiologique pratiqués à l'occasion de cette crise convulsive s'avéraient normaux (ionogramme sanguin, calcémie, F.O., radio du crâne).

L'exploration du métabolisme glucidique montre :

— Cycles glycémiques normaux,

— Epreuve d'hyperglycémie par voie orale : flèche d'hyperglycémie à 1,60 g/l pour une glycémie de base à 0,90 g/l,

— Recherche de sensibilité à la leucine : négative,

— L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline est bien tolérée avec chute des éosinophiles circulants et une élévation de la cortisolèmie de 18 à 32 gammas. Par contre, l'épreuve du régime hypocalorique cétogène est nettement perturbée avec apparition d'une acétonurie massive dès la 8e heure, hypoglycémie à 0,25 g/l à la 16e heure, absence de remontée de la glycémie après une injection intramusculaire de Glucagon pratiqué en fin d'épreuve.

— Le diagnostic d'H.F.C. est retenu, un régime fractionné est conseillé, mais l'enfant est perdu de vue (elle aurait depuis présenté deux nouvelles crises convulsives dans les mêmes conditions).

Obs. n° 2 : H... St. (Dossier n° 311/68).

— Enfant né par césarienne, avec un poids de naissance de 3,250 kg, la période néo-natale est normale, le D.P.M. et le D.S.P. sont satisfaisants, on ne note aucun antécédent pathologique particulier, c'est le seul enfant; la mère présente un diabète insulinoprive.

— Il présente à 2 ans et 6 mois une crise convulsive généralisée le matin, la glycémie est alors à 0,45 g/l, avec une acétonurie importante : en 15 mois, il va présenter 3 nouvelles crises convulsives toujours le matin à jeûn, traitées par des injections de sérum glucosé hypertonique alors que le GARDENAL reste inefficace. Il est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 3 ans et 2 mois.

— L'examen clinique est entièrement normal, l'exploration de la « comitialité » reste négative et l'exploration du métabolisme glucidique, montre :

— Cycles glycémiques normaux,

— Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une flèche à 1,55 g/l pour un taux de base de 1,10 g,

— Epreuve d'hyperglycémie par voie intra-veineuse le coefficient K est de 3,01,
— Il n'y a pas de leucinosensibilité,
— Au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, le taux des éosinophiles passe de 62/mm3 à 2/mm3 la cortisolémie de 24 à 54 gammas, enfin on note une bonne réponse de l'A.V.M. et des catécholamines,
— L'épreuve du régime cétogène montre une acétonurie précoce et massive, une chute régulière de la glycémie, une absence de remontée de la glycémie après l'injection intra-musculaire de glucagon pratiquée en fin d'épreuve.

— Le diagnostic d'H.F.C. est porté ; le traitement consiste en des prises alimentaires fractionnées; depuis l'enfant n'a plus présenté d'épisode convulsif ou de signes évocateurs d'hypoglycémie.

Obs. n° 3 : A... Ch. (dossier n° 1120/68).

— Garçon né au terme d'une grossesse normale avec un P.N. de 3,200 kg, on ne note pas d'incident dans la période néo-natale; le D.P.M. et le D.S.P. s'effectuent normalement. C'est le 6e enfant de la fratrie qui comporte trois autres garçons et deux filles en bonne santé.

— Au cours d'une hospitalisation pour une gastro-entérite cet enfant présente une crise convulsive généralisée avec une glycémie à 0,30 g/l et une acétonurie massive; l'interrogatoire des parents permet de retrouver la notion de deux épisodes comateux matinaux, ayant régressé spontanément. Son examen clinique est normal.

— L'exploration du métabolisme glucidique montre :
— Cycles glycémiques normaux,
— Epreuves d'hyperglycémie provoquées par voie orale et par voie intra-veineuse normale,
— Pas de leucinosensibilité,
— Au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, la cortisolémie passe de 32 à 62 gammas, le dosage des catécholamines urinaires montre une réponse normale,
— Au cours du régime cétogène, on obesrve une chute modérée de la glycémie mais régulière, une acétonurie précoce et massive, peu de différence de la réponse glycémique à l'injection intra-musculaire de glucagon pratiquée avant et après régime cétogène.

— Le diagnostic d'H.F.C. est retenu, l'enfant sort avec un régime alimentaire comportant des prises fractionnées et une surveillance régulière des urines à la recherche d'acétone est préconisée; elle est suivie régulièrement pendant un an, mais présente deux nouvelles crises convulsives matinales (peut être liées à une non observation du régime) puis est perdue de vue.

Obs. n° 4 : T... J.-M. (dossier n° 1304/68.

— Garçon né au 8e mois d'une grossesse normale avec un P.N. de 2,200 kg, il présente une cyanose néo-natale, des crises convulsives au cours de son hospitalisation dans le service des prématurés et un E.E.G. montre à l'âge de 6 mois un tracé de comitialité; il existe un retard important du D.P.M. et du D.S.P. (— 2 D.S.). C'est le deuxième enfant vivant de la fratrie qui comporte un autre garçon de 6 ans, mais deux autres enfants sont décédés, l'un à un mois, l'autre à 3 jours de cause X.

— Au cours d'une hospitalisation pour une gastro-entérite, il présente à l'âge de 2 ans et 3 mois une crise convulsive généralisée avec acétonurie massive et glycémie à 0,20 g/l.

— L'exploration du métabolisme glucidique montre :
- — Cycles glycémiques normaux,
- — Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale normale,
- — Pas de leucinosensibilité,
- — L'épreuve d'hyperglicémie à l'insuline est bien tolérée avec chute modérée de la glycémie, ascension de la cortisolémie de 37 à 54 gammas.
- — Au cours du régime cétogène, on observe une acétonurie précoce et abondante, une chute régulière de la glycémie jusqu'à 0,30 g à la 20e heure, une absence de la remontée glycémique après une injection intra-musculaire de glucagon pratiquée en fin d'épreuve.

— Le diagnostic d'H.F.C. est retenu; un traitement comportant des prises alimentaires fractionnées est conseillé; l'enfant est suivi régulièrement pendant 6 mois, puis perdu de vue.

Obs. n° 5 : B... Fr. (Dossier n° 973/69).

— Garçon né au terme d'une grossesse normale, par forceps avec un P.N. de 3 kg; la période néo-natale s'est déroulée normalement ,le D.P.M. et le D.S.P. sont corrects; on ne note aucun antécédent pathologique particulier; il s'agit d'un enfant unique dont les parents sont en bonne santé.

— A l'âge de 1 an et 5 mois, il présente le matin un épisode d'hypotonie avec perte de connaissance incomplète et 3 ou 4 autres accès de ce type se reproduiront avant la première hospitalisation.

— L'examen somatique est alors normal, les investigations complémentaires à visée neurologique s'avèrent négatives et seule l'exploration du métabolisme glucidique apporte des éléments :

— Cycles glycémiques normaux.
— Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale normale.
— Pas de leucinosensiblité.
— Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline normale.
— Au cours du régime cétogène on observe une acétonurie très précoce et abondante, une chute progressive de la glycémie avec malaise de type hypoglycémique à la 20e heure, mais peu de différence de la réponse glycémique au test au glucagon avant et après régime cétogène.

— Le diagnostic d'H.F.C. est retenu, un régime alimentaire par prises fractionnées est conseillé mais l'enfant est perdu de vue.

Obs. n° 6 : L... Ch. (Dossier n° 1192/71).

— Enfant né au terme d'une grossesse normale par césarienne en état de mort apparente avec un poids de naissance de 2,300 kg; après une réanimation cardio-respiratoire il est placé en incubateur durant 9 jours; le reste de la période néo-natale se déroule normalement. Le D.P.M. se fera avec un certain retard puisqu'il ne se tient assis qu'à 8 mois, ne marche pas à 16 mois. La fratrie comporte un autre garçon de 13 ans en bonne santé.

— La première crise convulsive a lieu à 1 an 2/12 à la suite d'une vaccination, précédée de pâleur, de sueurs; la constatation d'une calcémie à 61 mg/litre entraîne la mise en route d'un traitement vitaminocalcique; à 1 an 5/12, en période de jeûne, survient une deuxième crise convulsive et l'enfant est placé sous gardénal. Son E.E.G. est alors normal; à 1 an 8/12 survient une troisième crise convulsive avec hypoglycémie à 0,60 g/l et une acétonurie; l'E.E.G. montre alors un tracé évocateur d'encéphalopathie; enfin à 1 an 9/12 une quatrième crise convulsive, toujours en période de jeûne, motive l'hospitalisation.

— L'examen somatique est normal mais il existe un retard pondéral net (— 2 D.S.). L'exploration du métabolisme glucidique montre :

— Cycles glycémiques, épreuves d'hyperglycémie au glucose, au galactose, au fructose par voie orale normales; épreuve d'hyperglycémie au fructose par voie intra-veineuse normale.

— Test à la leucine normal.

— L'épreuve du régime cétogène est nettement perturbée : chute glycémique à 0,24 g/l à la 20e heure, acétonurie à la 12e heure, absence de remontée glycémique au test au glucagon pratiqué en fin de régime.

— L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline a dû être arrêtée en raison d'un malaise important survenu à la 10e minute.

— Un régime comportant des prises alimentaires fractionnées est prescrit, associé à un traitement par Aparoxal, et l'enfant est suivi régulièrement en consultation.

— A 2 ans 10/12 il est de nouveau hospitalisé pour une perte de connaissance survenue le matin à jeûn et une exploration plus complète du métabolisme glucidique est alors réalisée :

— L'épreuve du régime cétogène reste très perturbée avec une chute glycémique à 0,10 g à la 20e heure, une acétonurie à la 12e heure mais la remontée glycémique au cours du test au glacagon est plus nette.

— Au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, on note une réponse adrénalinique normale, l'absence de remontée du cortisol et l'absence d'élévation du taux de l'hormone de croissance; le test au synac thène et le test à la lysine vasopressine entraînent une élévation nette de la cortisolémie.

— Le test au Tolbutamide avec dosage radioimmunologique de l'insuline ne montre pas de perturbation.

— L'exploration neurologique (F.O., champ visuel, tomographie de la selle turcique) à la recherche d'une éventuelle cause tumorale reste négative.

— L'enfant est alors placé sous un traitement comportant 10 mg/jour d'Hydrocortisone associés aux prescriptions diététiques habituelles.

B) *OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE* (tableau n° 2).

Nous avons résumé les principales caractéristiques des observations d'hypoglycémie avec cétose que nous avons pu recueillir dans la littérature, dans le tableau n° 2.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE
(Tableau 2)

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat. (mois)	Antécédents Périnataux	Antécédents Pers.	Antécédents Famil.	Age (année)	Circonst. survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Acéto.	Examen Poids	Examen Taille
COLLE - ULSTROM	F	—		—	—	—	5	diarrhée	léthargie anorexie		+++		
		—		—	—	—	7 6/12	vomis.	somnol.	0,76			
	G						1 6/12	matin	convulsion				
							1 8/12	matin	convulsion				
							2 1/12	T°	somnol.	0,22	++		
	F		Prém.	Exsang. T			2 2/12	matin	convulsion	0,29			
							3	matin	convulsion				
							3 2/12	matin	convulsion				
	G						1 9/12	chute					
							2 1/12	matin	coma	0,16			
							2 4/12	matin	somnol.	0,16			
							2 11/12	jeûn	convulsion				
	G						2 4/12	matin	convulsion	0,48			
	G	2,5	Poly. ram.				2	matin	hypotonie	0,26			
							2 1/12	jeûn	hypotonie				
	F	1,47	hemor.				3 4/12	matin	convulsion			syndrome de Turner	
							3 8/12	matin	convulsion				
	G		8	Jumeaux			1 6/12	matin	hypotonie	0,24			
							2 2/12	matin	hypotonie	0,25		cataracte	
							2 5/12	matin					

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE (suite)

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat.	Antécédents Périnataux	Antécédents Pers.	Antécédents Famil.	Age (année)	Circonst. survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Acéton	Examen Poids	Examen Taille
ROYER	F	1,2	8 mois	cyanose 4 j.			2	Vaccin. jeûn	convulsion				
							2 8/12	jeûn	convulsion	0,10			
							3	jeûn	convulsion				
							3 4/12	bilan	cataract.G.			— 3 DS	— 3 DS
							4	jeûn + T°	convulsion				
HABBICK			semaine										
	F	2,15	40	0			1 10/12	matin	convulsion	0,14	+++	—	—
	M	1,50	34	jumeau			3 9/12	matin	convulsion	0,12	+++	⋘ 3rd	3rd
	F	1,85	36	cyanose			4 11/12	matin	convulsion	0,17	++	> 25th	> 25th
	F	1,35	37	hypotonie			1 2/12	matin	convulsion	0,17	+++	⋘ 3rd	> 25th
	M	2,45	41	convulsions 2 j.			2 7/12	—	—	0,12	+++	> 50th	75th
	M	3,25	42	—			1 1/12	—	—	0,37	+++	10th	< 50th
	F	1,55	38	retard du cri			2 4/12	matin	somnolence	0,31	++	< 10th	< 25th
	M	5,45	40	—			5 11/12	matin	hypotonie	0,17	+++	< 97th	>> 97th
	M	2,15	37	jumeau			5 9/12	matin	convulsion	0,40	++	< 10th	< 10th
	M	1,35	39	cyanose			1 9/12	—	—	0,10	++	3rd	10th
	M	5,40	40	—			3 9/12	matin	convulsion	0,27	+++	< 25th	< 50th
	M	1,87	39	jumeau			1 5/12	—	—	0,10	+++	3rd	10th
	M	3,34	42	—			3 3/12	—	—	0,19	+++	> 25th	> 75th
	M	2	38	—			2 10/12	matin	convulsion	0,05	+++	> 3 rd	< 10th
	M	2,20	40	convulsion cataracte			4 8/12			0,10	++	25 < th	< 50th

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE (suite)

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat. (mois)	Antécédents Périnataux	Antécédents Pers.	Antécédents famil.	Age (année)	Circonst. survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Acéto.	Examen Poids	Examen Taille
KOGUT - DONNEL - BLASKO	M	1,58	6	—			3 —	matin	convul.	< ⊥	+	—	—
	* M	3,18	9			frère dcd coma hypoglycémique	1 6/12	matin	V, convul.				
	M	3,31	9			(frère du *)	1 1/12	matin	convul.				
	F	3,90	9			diabète	1 1/12	matin	convul.				
	F	3,17	9			diabète	1 9/12	matin	convul.				
	M	1,750	8				6 6/12						
	M	1,58	9			diabète	3 1/12						
	F	3,95	9			mère hypogyc.	4						
	M	3,17	8			diabète	1 8/12						
	M	1,53	8			diabète	4						
	F	1,75	8	F. S. T.		diabète	3						
	M	,05	8				2 1/12						
	M	2,31				2 enfants dcd GEA + convul.	1 9/12						

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat.	Antécédents Périnataux	Antécédents Pers.	Antécédents Famil.	Age (année)	Circonst. Survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Acéto.	Examen Poids	Examen Taille
	F	2,30	38				4 2/12	matin	hypotonie	0,35	++	< 3rd	≪ 3rd
	M	1,80	34	retard du cri			4	matin	hypotonie	0,25	++	< 50th	< 75th
	M	2,60	38	convulsion			3 8/12	matin	hypotonie	0,25	+++	< 10rd	< 3rd
	F	2	38				5 4/12	matin	convulsion	0,10	++	3rd	< 10th
	M	2,10	37	jumeau			2 11/12	matin	convulsion	0,05	+++	< 3rd	< 3rd
SENIOR - LORIDAN	M						1 10/12	bilan		0,35		— 1 DS	— 1,5 DS
	M						3 7/12	bilan		0,23		⊥	⊥
	M						5 7/12	bilan		0,35		— 2 DS	— 2 DS
	M						8 7/12	bilan		0,23		⊥	
	M						7 4/12	bilan		0,35		— 1 DS	⊥
	M						8 3/12	bilan		0,39		— 1 DS	⊥
	M						4 3/12	bilan		0,32		— 1 DS	⊥
	M						2 7/12	bilan		0,20		— 1 DS	— 1 DS
ROEKOGUT	F	1,95	8 mois				0 9/12	T°	convulsion				
							7	matin V°	convulsions				
							7 5/12	vomissem.	convulsion	0,10	+++		

COMMENTAIRES CLINIQUES

L'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose (H.F.C.) se caractérise par la survenue d'accidents hypoglycémiques, le plus souvent à expression neurologique avec hypercétonémie et cétonurie, accidents caractéristiques car :

— récurrents,
— spontanément régressifs dans la deuxième enfance,
— pouvant généralement être reproduits par un régime spécial, le régime cétogène.

Cette définition surtout clinique, reste volontairement large et incomplète, dans l'ignorance où nous sommes du mécanisme pathogénique exact de cette affection.

DONNEES ETIOLOGIQUES

Trois notions essentielles peuvent être dégagées de l'ensemble de ces observations concernant :

— la répartition selon le sexe,
— l'âge de début,
— le terrain.

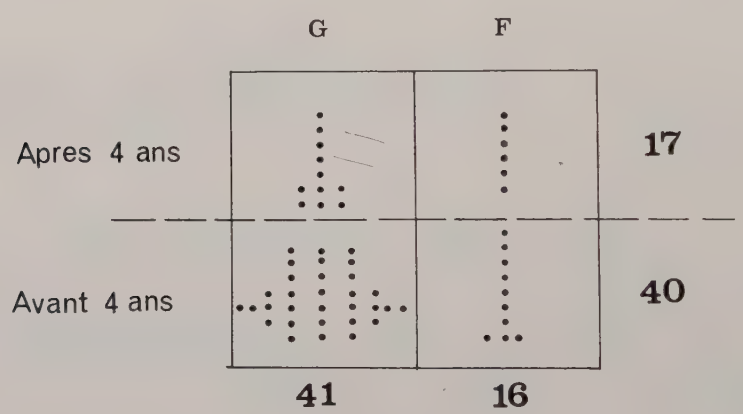
a) *Répartition selon le sexe* (schéma 1).

La prédominance masculine est incontestable puisqu'un tel syndrome se rencontre chez le garçon dans 72 % des cas en moyenne.

— Ainsi pour notre série nous retrouvons 5 garçons atteints, pour une fille.

Une telle prépondérance n'est peut être pas le résultat d'une coïncidence, mais bien que certains auteurs aient signalé la possibilité de retrouver un tel syndrome dans les antécédents maternels d'un malade, notamment BLASKOWICS et DONNEL (74), il semble hasardeux d'en tirer, comme eux, des conclusions quand à un mode de transmission héréditaire éventuel. Et à notre connaissance aucune explication n'a été donnée de cette forte prédominance dans le sexe masculin.

REPARTITION SELON LE SEXE
(Schéma 1)

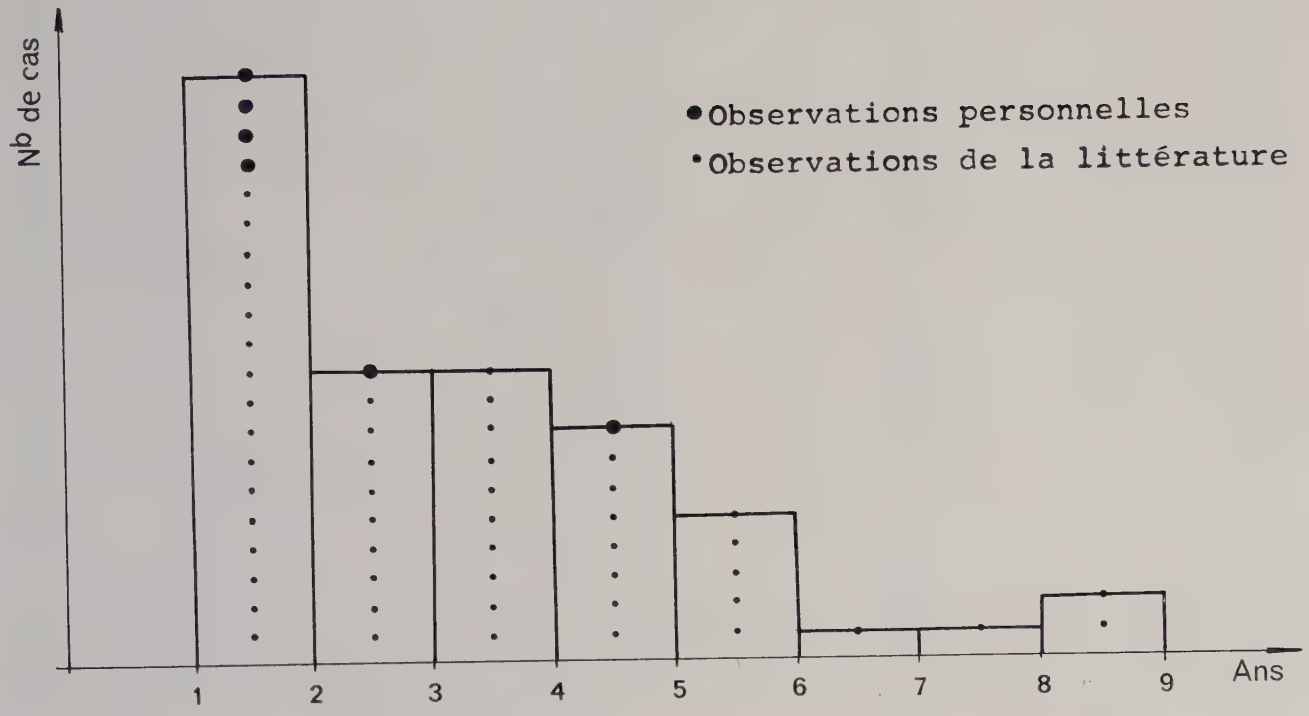


b) *Age de début* (schéma 2).

Ce syndrome se rencontre presque exclusivement entre *1 an 6 mois et 8 ans* avec un maximum de fréquence entre 1 et 2 ans (35 %); dans l'immense majorité des cas il se voit *avant 5 ans* (85 % des cas), c'est là une notion classique qui ressort à l'évidence de la représentation graphique de la répartition des cas selon l'âge.

— Pour notre part nous notons dans nos observations que dans 4 cas le début des signes survient entre 1 et 2 ans, une fois entre 2 et 3 ans, une fois entre 4 et 5 ans.

REPARTITION SELON L'AGE
(Schéma 2)

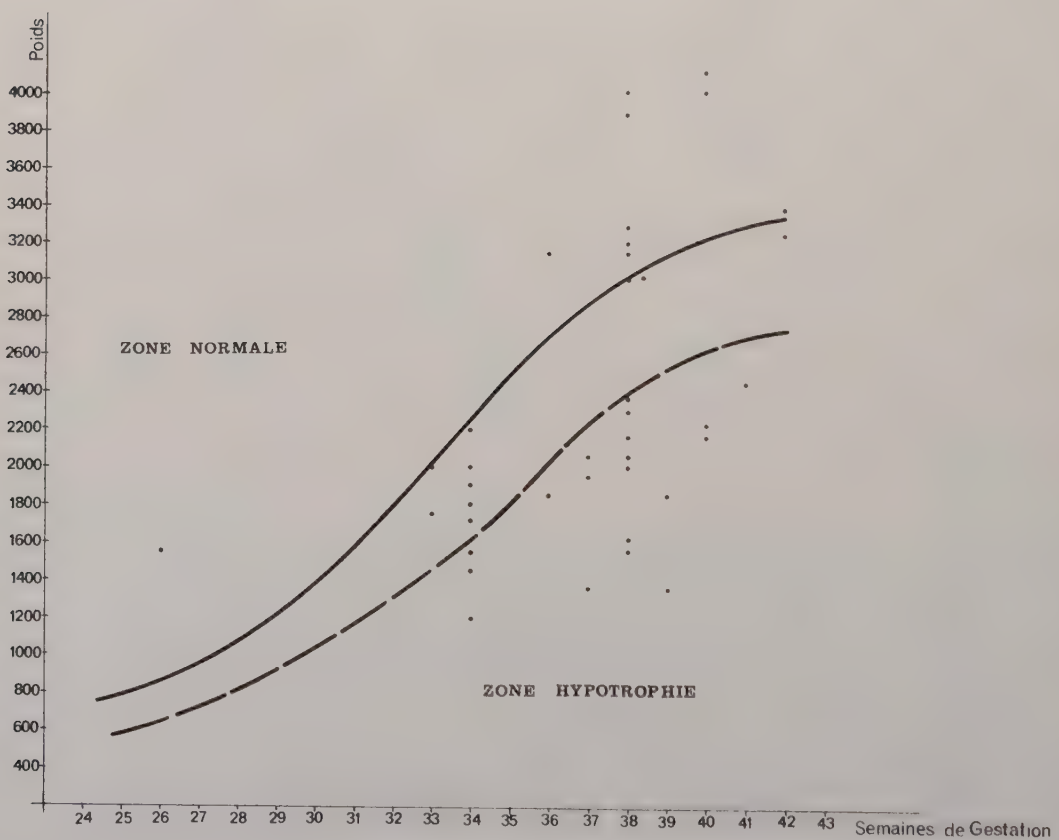


c) *Terrain.*

C'est la notion étiologique certainement la plus intéressante, notamment sur le plan physiopathologique, que la survenue de ce syndrome sur un « certain terrain ».

Cela avait déjà été pressenti dès les premières observations; et notamment par COLLE et ULSTROM (25), puis plus récemment par HABBICK et Mc NEISH (58), sans être suffisamment souligné à notre avis, cas c'est peut-être là que réside la solution du problème que pose l'H.F.C.

ETUDE DU POIDS DE NAISSANCE
EN FONCTION DE LA DUREE DE GESTATION
(Schéma 3)



L'étude des différentes observations, montre que souvent ces enfants présentent un faible poids de naissance; en fait il convient d'étudier ce poids de naissance en fonction de la durée de gestation, ce qui permet de mettre mieux en évidence l'hypotrophie foetale ou la dysmaturité (24); cette hypotrophie foetale peut être caractérisée de différentes façons :

— Poids inférieur à 2 000 g pour un terme de 35 semaines.
— Poids inférieur de plus de 2 D.S. au poids moyen (57).
— Ecart en pourcentage par rapport à un poids moyen (c'est cette dernière sorte de mesure que nous avons prise comme référence — LUBCHENKO — 79).

La durée de la gestation est toujours difficile à déterminer exactement puisqu'il faut connaître la date exacte du début de la grossesse, aussi sur les 57 observations 40 ont pu se prêter à une telle étude :

— dans 19 cas l'hypotrophie foetale est certaine.
— dans 6 cas le poids est plus près de la zone hypotrophique que de la zone normale.

Ainsi dans près de 50 % des cas d'H.F.C., on retrouve une notion d'hypotrophie foetale.

L'hypotrophie foetale peut relever de multiples étiologies qui font qu'il n'y a pas une, mais des « hypotrophies foetales » (24) notamment : syndromes vasculo-rénaux (30 %), malformations foetales (9 %), « terrain gynécologique maternel » avec 8 % de malformations utérines et 13 % d'antécédents de stérilité, maladies infectieuses maternelles, pathologie placentaire, syndromes malformatifs foetaux. Cependant aucune étude d'ensemble concernant les antécédents gynécologiques et obstétricaux des mères d'enfants atteints d'H.F.C. n'a été jusqu'alors réalisée, et ce problème demande certainement à être étudié.

Par contre, les rapports entre l'hypotrophie foetale et l'hypoglycémie néo-natale sont classiques et bien connus puisque comme l'ont montré des travaux récents, les accidents hypoglycémiques sont 500 fois plus fréquents chez l'enfant hypotrophique que chez l'enfant normal; ainsi dans la plupart de nos observations où existe une hypotrophie foetale, nous retrouvons une période néo-natale troublée de divers incidents (crise de cyanose, pâleur, parfois convulsions), peut être d'origine hypoglycémique.

Le mécanisme de cette hypoglycémie chez l'enfant hypotrophique est du reste mal élucidé, et on évoque (102) un manque de

réserve glucidique à la naissance, un trouble enzymatique dans l'utilisation du glucose, un rapport anormal poids du cerveau/poids du corps, une insuffisance hormonale.

Nous rapprocherons de cette hypotrophie foetale, les *5 cas de grossesse gemellaire,* retrouvés dans nos observations : dans tous les cas les accidents hypoglycémiques surviennent chez le plus petit des jumeaux; ceci avait déjà été noté par plusieurs auteurs notamment REISNER, FORBES et CORNBLATH (96) qui, en étudiant la glycémie chez 11 paires de jumeaux, trouvent toujours une hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,20 g/l) chez le plus petit d'entre eux. Pour eux, cette hypoglycémie est le témoin d'une malnutrition utérine, responsable en partie du retard de la croissance pondérale (plus importante relativement que le retard de la croissance staturale).

L'hypotrophie foetale ou la dysmaturité représente donc un des facteurs étiologiques essentiels de l'H.F.C.; certes il n'est pas constant puisque retrouvé dans 50 % des cas mais cette fréquence mérite une enquête étiologique soigneuse de la gestation chez chaque enfant atteint d'H.F.C.

Un dernier élément mérite d'être étudié sur le plan étiologique, les antécédents familiaux.

ETUDE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Ils posent le problème de la relation entre l'H.F.C. et le diabète sucré :

— L'association d'une hypoglycémie et d'un diabète a déjà été signalée, l'hypoglycémie précédant de quelques années l'apparition du diabète (100-109).

— Certains auteurs ont noté des antécédents diabétiques familiaux aussi souvent chez les enfants présentant une hypoglycémie fonctionnelle que chez les enfants présentant un diabète (et cela avec une fréquence statistiquement plus élevée que dans une population d'enfants normaux.

— Mais surtout pour KOGUT (74), cette relation est particulièrement nette puisque chez 13 enfants présentant un syndrome d'H.F.C., il constate d'une part dans 6 cas des antécédents familiaux de diabète, d'autre part et surtout chez ces enfants, un défaut de la réponse insulinique au cours du régime cétogène et pour lui c'est là le mécanisme physiopathologique de l'H.F.C.

Cependant il ne semble pas que de tels antécédents se retrouvent fréquemment (nous l'avons noté une seule fois dans nos observa-

tions); de plus ces antécédents familiaux de « diabète » mériteraient d'être précisés, étant donné la fréquence de l'hyperglycémie physiologique du sujet âgé; enfin il paraît hasardeux, à partir de données statistiques peu nombreuses de conclure à un mécanisme physiopathologique. Quant aux résultats biologiques notés par KOGUT concernant l'insuline, nous verrons au chapitre de physiopathologie qu'il existe, pour d'autres auteurs, une interprétation différente.

3. — *DONNEES CLINIQUES*

a) *Symptomatologie fonctionnelle.*

La symptomatologie fonctionnelle est assez univoque, faite d'accidents hypoglycémiques survenant en période de jeûne, itératifs, laissant un enfant apparemment en bonne santé entre les crises.

— C'est toujours à l'occasion d'un jeûne, même de courte durée, qu'il soit habituel, c'est-à-dire le matin avant la première prise alimentaire ou qu'il soit secondaire à une cause intercurrente comme un épisode infectieux par exemple que survient, souvent précédé de vomissements et de douleurs abdominales, l'accès hypoglycémique; son expression clinique est variable : dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une crise convulsive généralisée, parfois d'une simple hypotonie, parfois d'un accès de pâleur avec sueurs profuses, parfois enfin d'un état de somnolence.

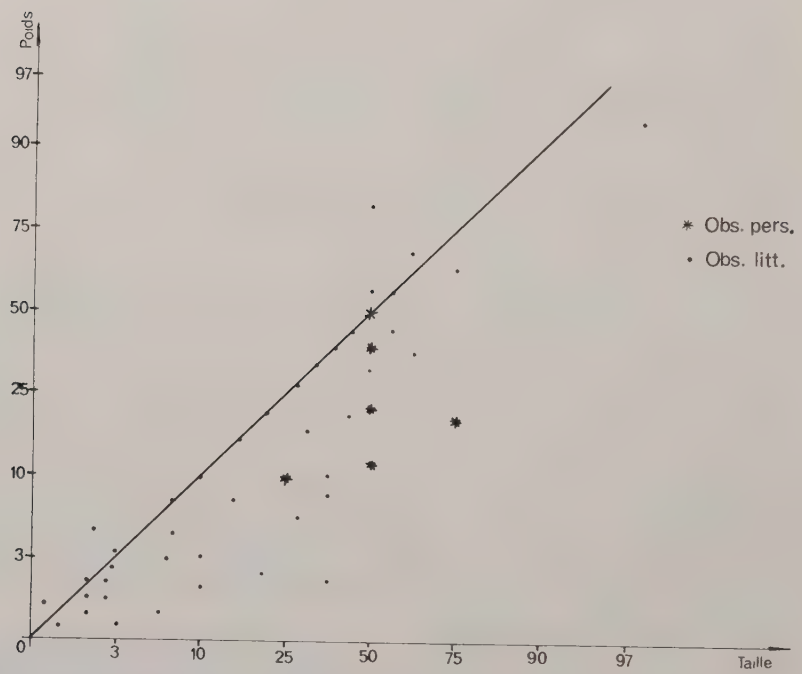
— Ces accès ont un caractère répétitif, séparés par un intervalle varié, souvent de plusieurs mois, ce qui explique que ce n'est généralement qu'au deuxième, voire au troisième accès que ces enfants sont hospitalisés.

— Entre les crises, les enfants sont en bonne santé et ne présentent apparemment aucun retentissement.

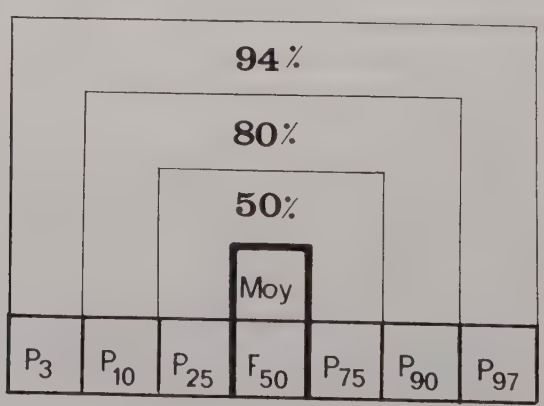
En dehors des signes neurologiques notés lors de l'accès hypoglycémique, l'examen physique n'apporte pratiquement aucun élément utile au diagnostic, mais deux faits méritent d'être soulignés :

b) *Le retard pondéral.* — On retrouve fréquemment en effet une dissociation staturo-pondérale avec un retard pondéral proportionnellement plus accusé; ainsi chez 5 de nos 6 malades (cf tableau n° 1) on note un retard pondéral compris entre — 1 et — 2 D.S. C'est là également une notion classique notée déjà par COLLE et ULSTROM (25) et par HABBICK (58) qui estime que le retard pondéral est constant. Ainsi sur 42 enfants étudiés, 30 présentent un retard pondéral plus accusé que le retard statural (schéma 4).

DISSOCIATION STATURO-PONDERALE
(Schéma 4)



EVALUATION DES PERCENTILES
(d'après STUART-STEVENSON)



c) *Le développement psychomoteur* : dans l'ensemble il est peu perturbé, mais on note un léger retard de ce développement (retard à la marche, retard de langage) dans la moitié des cas environ. C'est ce que nous avons noté dans nos observations avec un retard psychomoteur 3 fois sur 6. De même KOGUT, BLASKOWICS et DONNEL (74) chez 13 enfants présentant une H.F.C., notent dans 6 cas un Q.D. inférieur à 100, compris entre 55 et 89. Ces auteurs ne trouvent par ailleurs aucune corrélation entre l'importance du retard psychomoteur et le poids de naissance et/ou l'âge d'apparition de symptômes.

— De même l'étude de l'*E.E.G.* montre rarement un tracé perturbé tout au moins de façon permanente; et nous n'avons noté qu'une seule fois dans nos 6 observations un tracé très perturbé, mais il s'agissait d'un enfant ayant présenté une souffrance néo-natale importante avec un retard psychomoteur accusé et une comitialité. Par ailleurs HABBICK (58)retrouve sur 16 cas, 6 tracés pathologiques : 4 le sont temporairement, dans les suites immédiates de l'accès hypoglycémique, 2 le sont de façon permanente.

— Enfin, en ce qui concerne *l'étude du F.O.* elle est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de retrouver des anomalies oculaires diverses comme une cataracte (5 cas) et une atrophie optique (1 cas). Les rapports entre l'hypoglycémie et la cataracte ont été particulièrement étudiés par GABILAN et CHAUSSAIN (48) c'est une association fréquente (20 % des cas d'hyopglycémie fonctionnelle), cette cataracte à début post-natal est une cataracte zonulaire. Cette association se retrouve exclusivement chez les prématurés.

L'association hypoglycémie cataracte s'observe électivement au cours des hypoglycémies fonctionnelles soit H.F.C. soit hypoglycémie avec absence de réponse corticosurrénalienne. Quant à la physiopathologie, elle reste encore imprécise : rôle du glucose dans le métabolisme du cristallin, trouble de la conversion du galactose en galactetol qui s'accumule en s'hydratant et qui provoque la formation de vacuoles dans le cristallin.

FORMES CLINIQUES

Pour certains auteurs en effet, en particulier ROYER et GABILAN (104), l'H.F.C. aurait deux aspects :

— *Une forme sporadique* réalisant donc le plus souvent le tableau clinique habituel, parfois se réduisant simplement à des vomissements avec acétonurie, mais n'atteignant qu'un membre de la fratrie.

— *Une forme familiale* dont l'expression clinique et biologique est beaucoup plus grave, pouvant atteindre plusieurs membres de la fratrie.

En fait le problème des formes cliniques de l'H.F.C. nous semble plutôt celui des rapports de ce syndrome avec les vomissements acétonémiques d'une part, les acidocétoses périodiques de certaines maladies métaboliques d'autre part.

a) *Formes mineures.*

Certains aspects de l'H.F.C., de symptomatologie plus frustre, réduite à des vomissements, une acétonurie, sans trouble clinique majeur posent donc le problème des relations de ce syndrome avec les vomissements acétonémiques.

— Bien que leur première description remonte à 1822, ces vomissements acétonémiques sont surtout connus depuis le début du siècle grâce à MARFAN (85). Périodiques ou cycliques ou récurrents, ces vomissements avec acétonurie réalisent un tableau d'observation courante et leur caractère temporaire et leur bon pronostic d'ensemble ont été depuis longtemps soulignés; c'est probablement pourquoi cette affection, après avoir connu une grande vogue au début du siècle, a quelque peu été négligée et considérée plutôt comme l'expression d'une labilité neurovégétative (126), d'un équivalent migraineux (77) ou d'un équivalent comitial (112) que comme un trouble métabolique. Leur expression clinique est bien stéréotypée avec une crise de vomissements incoercibles survenant dans un climat général habituellement serein, une acétonurie importante et persistant souvent 24 à 48 heures après la reprise alimentaire, enfin parfois quelques manifestations neurologiques discrètes (torpeur ou irritabilité).

Les conditions générales de survenue (âge, sexe) l'allure évolutive rapprochent donc un tel tableau de celui noté au cours de certaines formes de l'H.F.C. Et de fait, « ces vomissements acétonémiques » plus qu'une entité pathologique représentent un syndrome qui, du fait de son caractère apparemment banal, n'a jamais fait l'objet d'une étude métabolique très poussée; et de même que, comme cela a été

récemment signalé par CHAPTAL et Coll. (20), ces vomissements peuvent être l'expression d'une maladie métabolique congénitale comme une intolérance au fructose, de même il est probable que certains cas de vomissements acétonémiques sont liés à une perturbation fonctionnelle de la régulation glucidique, métabolique ou hormonale.

b) *Formes majeures.*

A l'opposé, certaines formes d'H.F.C. ont une expression clinique et surtout biologique plus marquée. C'est le cas de ces « formes familiales » signalées pour la première fois par MANN (84) et dont quelques cas seulement ont été rapportés.

Ces formes réalisent des tableaux caractérisés, outre la note familiale, par une triple gravité : des signes cliniques avec troubles neurologiques majeurs, de l'atteinte biologique avec acidocétose métabolique profonde, de l'évolution puisque l'issue fatale est fréquente.

De tels tableaux sont donc très proches de ceux rencontrés au cours des poussées d'acidocétose qui émaillent l'évolution de certaines maladies métaboliques héréditaires intéressant soit les acides aminés soit les glucides, soit les acides gras, soit comme cela a été plus récemment montré le métabolisme cellulaire (125). En effet ces poussées de cétose périodique sont caractéristiques par leur condition de survenue (début souvent néo-natal, note familiale) la gravité clinique, les signes associés (hypotrophie, retard mental, hépatomégalie, troubles osseux), l'acidose métabolique profonde, la gravité évolutive.

Ainsi ces différents tableaux, où les frontières sont difficiles à fixer, rendent compte de la dualité d'interprétation de l'H.F.C.

— *Pour les uns* (13) : certaines maladies métaboliques héréditaires s'accompagnent chez l'enfant de poussées de cétose périodiques, leur expression clinique est variable (probablement selon le degré du bloc enzymatique) : cétose sans vomissement — vomissements avec acétonurie — coma ou convulsions, hypoglycémie, acidocétose. Dans quelques cas l'atteinte métabolique est déjà connue :

- — Pour les acides aminés (hyperglycinémie, acidémie méthylmalonique, leucinose, hyperalaninémie).
- — Pour les acides gras (acidémie isovalérique, acidémie propionique, sweaty feet syndrom).

— Pour les hydrates de carbone (glycogénoses hépatiques, acidose lactique idiopathique, cétose familiale de Sidbury déficit de l'activité F-1-6 diphosphatase (6).

— Dans d'autres cas, le trouble biochimique est encore inconnu: ce sont ces cas qui sont groupés sous le nom de cétose périodique idiopathique, ou hypoglycémie fonctionnelle avec cétose, qui reste donc un syndrome à démembrer.

— *Pour les autres* : la cétose périodique correspond à deux situations métaboliques différentes :

— Soit atteinte organique, par défaut enzymatique d'où la note familiale, la gravité clinique variable et la gravité biologique; les « formes familiales » d'H.F.C. rentreraient en fait dans ce cadre.

— Soit atteinte fonctionnelle où la cétose n'est que la conséquence de l'hypoglycémie liée elle-même à une perturbation fonctionnelle de la régulation glucidique.

COMMENTAIRES BIOLOGIQUES

Les modifications biologiques observées au cours de l'H.F.C., concernent essentiellement les réponses notées durant les *épreuves de tolérance au jeûne* : en effet, les autres épreuves d'exploration du métabolisme glucidique, comme nous le verrons, n'apportent en fait que peu d'éléments positifs et certaines méthodes biologiques sont plus à visée pathogénique que diagnostique (nous les reverrons donc en détail avec les différentes hypothèses physiopathologiques dont elles sont la base).

La mauvaise tolérance au jeûne des enfants suspects d'H.F.C., se traduit moins par des variations de la glycémie seule au bout de 24 heures de jeûne strict, que par un ensemble de modifications observées au cours d'un régime spécial ou régime cétogène.

1. — *ETUDE DE LA GLYCEMIE APRES JEUNE PROLONGE*

Les modifications de la glycémie observées au cours d'un jeûne strict, prolongé durant 24 heures, se prêtent mal chez l'enfant, en raison du caractère pénible de cette épreuve, à des études d'ensemble et peu de travaux ont été consacrés à ce sujet; les plus intéressants semblent être ceux de KAYE et Coll. (72) et ceux plus récents de CHAUSSAIN (22).

— Pour KAYE, qui a étudié les variations de la glycémie, chez 181 enfants âgés de 0 à 12 ans, soumis à un jeûne strict durant 24 heures, cette épreuve est dans l'ensemble bien tolérée puisqu'il

ne note dans aucun cas de signe clinique important d'hypoglycémie, et c'est les enfants âgés de 2 à 6 jours que les glycémies les plus basses sont observées.

— Plus intéressantes sont les constatations de CHAUSSAIN qui a comparé la tolérance à un jeûne de 24 heures d'enfants normaux et d'enfants présentant une hypoglycémie cétogène :

— Chez les 56 enfants normaux (25 garçons et 31 filles) âgés de 18 mois à 9 ans, la glycémie au bout de 24 heures de jeûne est en moyenne de 52 ∓ 14 mg %; une acétonurie est notée chez 40 enfants (en corrélation avec les chiffres de la glycémie) et la réponse à l'épreuve au Glucagon est absente chez 3 enfants.

— Chez les 10 enfants présentant une hypoglycémie cétogène, la chute glycémique est plus importante puisque la glycémie moyenne au bout de 24 heures est de 27 mg %; l'acétonurie est notée *chez tous* les enfants et *chez la moitié* d'entre eux la glycémie ne s'élève pas de manière normale après l'injection intra-musculaire de glucagon. En ce qui concerne la chute glycémique cet auteur remarque cependant que la valeur moyenne comme la plupart des valeurs individuelles, reste dans des variations normales (m ∓ 2 D.S.).

Les valeurs de la glycémie seule semblent donc insuffisantes pour extérioriser de façon nette cette mauvaise tolérance au jeûne que l'on rencontre chez certains enfants. Par contre des renseignements beaucoup plus intéressants peuvent être tirés de la variation de la glycémie, de l'acétonurie, de la réponse glycémique à une injection de glucagon au cours d'un régime particulier.

2. — *EPREUVE DU REGIME CETOGENE*

C'est donc l'épreuve fondamentale pour le diagnostic de l'H.F.C. tout au moins pour COLLE et ULSTROM (25) car comme nous le verrons elle n'est pas exempte de critiques. Elle permet cependant dans le groupe des hypoglycémies fonctionnelles de l'enfant d'individualiser les H.F.C.

a) *Principe.*

Elle consiste à étudier la tolérance de certains sujets à une diète prolongée en hydrates de carbone et à apprécier leur possibilité d'utilisation et de reconstitution du capital glucidique.

b) *Technique.*

— Pendant 3 à 5 jours l'enfant reçoit un régime normal sur les plans glucidique et calorique (les glucides assurant au moins 50 % de l'apport calorique total).

— Il reçoit ensuite un régime spécial dont la composition est celle proposée par CONN et SELTZER (26) et adoptée depuis de manière habituelle; il s'agit d'un régime légèrement hypocalorique, pauvre en hydrates de carbone et riche en graisses apportant 1200 calories/m2/S dont 67 % sont fournis par des lipides, 16 % par les hydrates de carbone et 17 % par les protides.

— Cette épreuve est commencée après 10 à 12 heures de jeûne, dure au moins 24 heures si l'état de l'enfant le permet. Le régime étant réparti en 3 prises, données à 8 h, 12 h, 17 h, une quatrième prise est parfois donnée le lendemain matin à 8 h

— La surveillance clinique comporte l'appréciation de l'état général, le dépistage des signes d'hypoglycémie, la prise de poids avant et après l'épreuve.

— La surveillance biologique est assurée par un recueil d'urines pour l'estimation de l'acétonurie (toutes les 4 h, si une sonde vésicale était placée ou à chaque miction spontanée) et par des dosages de la glycémie, du pH, de la réserve alcaline des acides gras libres, et des corps cétoniques toutes les 4 h.

— Enfin une épreuve au Glucagon est pratiquée soit dès l'apparition de l'acétonurie soit en fin de régime.

c) *Résultats.*

Typiques, ils permettent d'affirmer le diagnostic d'H.F.C., moins typiques ils posent le problème de leur interprétation et pour certains de la validité de l'épreuve.

1° *Résultats typiques.*

Ils concernent trois paramètres essentiels : l'acétonurie, la glycémie, la réponse de la glycémie à l'injection intra-musculaire de glucagon.

— L'acétonurie : elle est précoce, apparaissant 12 heures au plus tard après le début du régime (en moyenne 4 à 8 h). Elle précède toujours l'apparition de signes d'hypoglycémie.

— La glycémie, sa chute est progressive, régulière, sans tendance à la remontée spontanée; le taux le plus bas est généralement observé à la 20e heure; cette hypoglycémie s'accompagne de signes cliniques.

— La réponse à l'injection de glucagon : après une injection intra-musculaire de glucagon pratiquée soit dès l'apparition de l'acétonurie, soit en fin de régime, la remontée glycémique est nulle ou en tous cas beaucoup moins importante que celle notée au cours du même test pratiqué avant régime.

Ces trois variations sont, pour COLLE et ULSTROM caractéristiques et constantes au cours de l'H.F.C.; nous les avons pour notre part observées chez 3 de nos malades (schéma 5). Observations 1, 4 et 6).

— Par ailleurs, au moment de la baisse glycémique la plus importante ou peu de temps avant, on note une augmentation nette des corps cétoniques et d'un pic des A.G.L. plasmatiques dont le taux est au moins le double du taux témoin; si ce résultat est unanimement retrouvé, son interprétation est cependant différente selon les auteurs comme nous le verrons.

Obs. n° 1 :

L'acétonurie apparaît dès la 8e heure; la glycémie chute régulièrement pour atteindre 0,6 g/l. 20 h après le début de l'épreuve accompagnée de signes cliniques (agitation, sueur). L'injection intra-musculaire de glucagon pratiquée en fin de régime entraîne une remontée glycémique beaucoup plus faible que celle provoquée par une même injection faite avant régime.

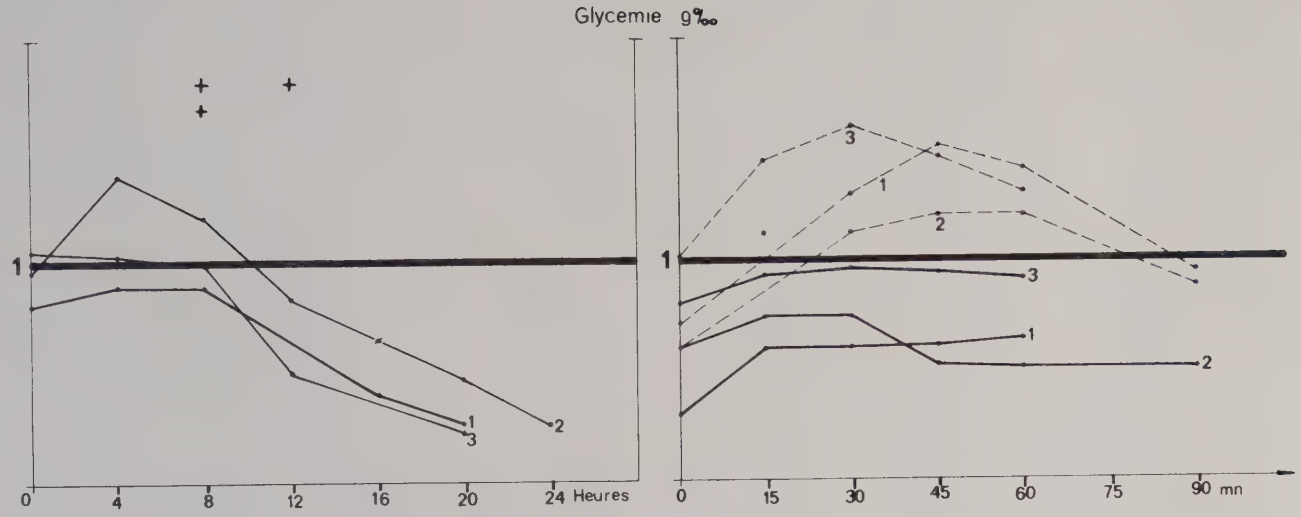
Obs. n° 4 :

L'acétonurie apparaît à la 8e heure, la glycémie s'abaisse progressivement atteignant 0,50 g/l à la 20e heure, puis 0,30 g/l, accompagnée de manifestations cliniques; l'injection intra-musculaire de glucagon en fin de régime n'entraîne pratiquement aucune remontée glycémique.

Obs. n° 6 :

L'acétonurie apparaît dès la 12e heure, la glycémie atteint 0,24 g/l à la 20e heure accompagnée de signes cliniques nets et l'injection intra-musculaire de glucagon n'entraîne pas de remontée glycémique.

REGIME CETOGENE : EXEMPLES DE REPONSE TYPIQUE
(Schéma 5)



Variations de la glycémie :
A : Au cours du régime cetogène.

B : Au cours de l'épreuve au glucagon pratiquée (...) avant et (—) après R.C.

2° *Résultats moins typiques.*

Il est incontestable que dans certaines observations, très évocatrices sur le plan clinique d'une H.F.C., les résultats biologiques obtenus sont moins caractéristiques parce que les variations sont plus discrètes ou surtout parce qu'elles sont dissociées; ces réponses dissociées sont de plusieurs types :

— Chute glycémique régulière mais *modérée,* avec acétonurie massive et absence de remontée glycémique à l'épreuve au glucagon.

— Chute glycémique importante avec acétonurie, mais bonne *remontée* de la glycémie à l'épreuve au glucagon.

— Réponse paradoxale de la glycémie avec remontée spontanée à partir d'un taux très bas, — au cours du régime cétogène.

Sur le plan pratique l'épreuve du régime cétogène reste donc souvent difficile à interpréter; et c'est le caractère inconstant et dissocié des résultats obtenus, qui a fait le lit des critiques formulées contre cette épreuve; bien plus pour certains auteurs, l'épreuve du régime cétogène donne les mêmes résultats chez l'enfant normal que chez l'enfant suspect d'H.F.C.

Le problème se pose donc de *la valeur de l'épreuve du régime cétogène comme méthode diagnostique;* à cet égard, il paraît intéressant de comparer ses résultats chez le sujet normal et chez l'enfant suspect d'H.F.C.

+ Il faut d'abord rappeler quelles sont les modifications de la glycémie, de la cétonémie et des acides gras plasmatiques, observées chez un sujet normal soumis au jeûne; parmi les différents travaux effectués tant chez l'animal (12-127) que chez l'homme (56-61), les plus intéressants semblent ceux de KAYE et Coll. (72) : ces auteurs ont en effet étudié les variations de la glycémie, des corps cétoniques, des acides gras plasmatiques chez 181 enfants de 0 à 12 ans (répartis en 5 groupes d'âge différents) et soumis pendant 24 h à un jeûne; ils observent que dans ces conditions :

— Aucun enfant n'a présenté de manifestation clinique d'hypoglycémie; les glycémies les plus basses sont notées chez les enfants de 2 à 6 jours, mais il n'y a pas de différence significative entre les taux de glycémie des enfants âgés de moins de 4 ans et des enfants âgés de plus de 4 ans.

— Tous les enfants ont une augmentation nette des corps cétoniques plasmatiques (liée à un excès de production) surtout ceux âgés de 1 semaine à 6 mois.

+ *Résultats du régime cétogène chez l'enfant normal* : les opinions, comme nous le verrons sont très différentes selon les auteurs et c'est pourquoi il nous a paru intéressant de confronter nos résultats à ceux déjà connus.

— Pour COLLE et ULSTROM (25), qui ont soumis 16 enfants normaux répartis en deux groupes d'âge différent (plus de 4 ans et moins de 4 ans) à une épreuve du régime cétogène, les résultats sont fonction de l'âge (schéma 6).

— Pour les enfants âgés de plus de 4 ans :

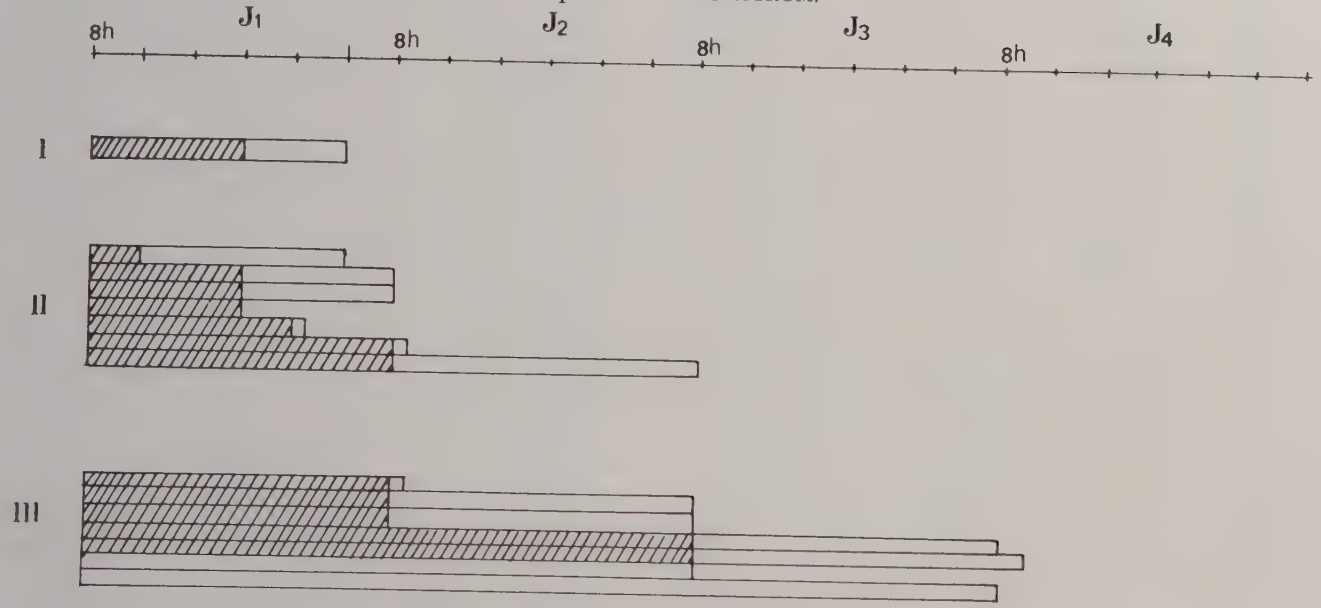
— Les manifestations d'hypoglycémie sont rares (2/9) et tardives, l'une au 3e jour du jeûne cétogène, l'autre au 4e jour après un effort musculaire; la glycémie se maintient au moins 24 heures, l'acétonurie n'apparaît pas avant le 2e jour, et les réponses glycémiques au glucagon sont franches.

— Pour les enfants âgés de moins de 4 ans :

— La glycémie atteint le plus souvent son taux minimum avant ou à la 24e heure du régime et des manifestations hypoglycémiques discrètes peuvent survenir; l'acétonurie est précoce; la remontée glycémique après injection de glucagon est franche, quoique moins nette. Ces résultats sont en contradiction avec les résultats rapportés par KAYE et Coll. (72) (cf supra).

— Pour SENIOR et LORIDAN (110), les variations de la glycémie, des A.G.L., des corps cétoniques, observées au cours du régime cétogène sont les mêmes chez le sujet normal et chez l'enfant présentant un tableau clinique d'H.F.C. : « les malades présentant une histoire clinique d'hypoglycémie cétogène et les sujets témoins répondent de la même manière au jeûne et au régime; il est même surprenant de voir combien les sujets témoins, sont peu capables de maintenir leur taux de glycémie à la suite d'un régime hypocalorique et hypoglucidique et combien leur réponse est peu différente à cet égard de celle des enfants présentant une hypoglycémie cétogène; les deux groupes présentent une hypoglycémie, une acétonurie et une augmentation de la lipolyse ».

COMPARAISON DES RESULTATS DE REGIME CETOGENE
EN FONCTION DE L'AGE (Schéma 6) d'après COLLE-ULSTROM.



DELAIS D'APPARITION DE L'ACETONURIE (en hachuré) ET DE L'HYPOGLYCEMIE (en blanc) CHEZ :

I : *Enfants présentant une H.F.C.*
II : *Enfants normaux de moins de 4 ans.*
III : *Enfants normaux de plus de 4 ans.*

On peut cependant remarquer que d'une part, les modalités du régime auquel ont été soumis ces malades sont nettement différentes de celles du régime cétogène normal (régime hypocalorique à 400 calories/m2/S poursuivi pendant 48 heures et comportant 55 % de lipides, 30 % de protides, 15 % de glucides), d'autre part qu'aucune épreuve au glucagon n'a été pratiquée.

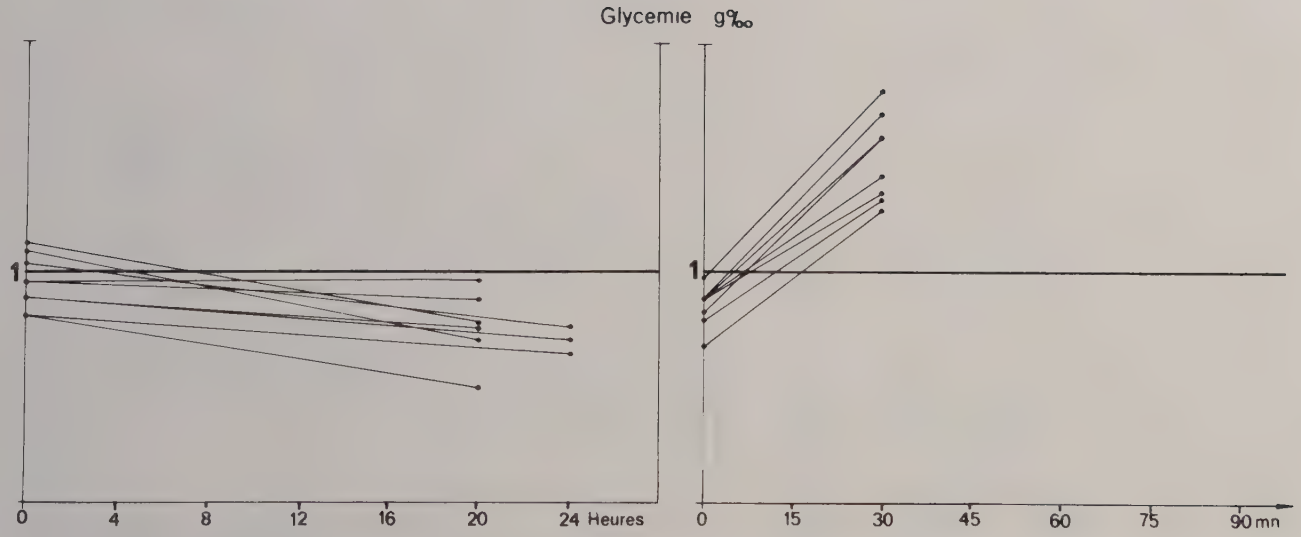
— Nous avons réalisé également cette épreuve de régime cétogène chez 10 enfants normaux (7 garçons, 3 filles) âgés de 19 mois à 7 ans, pour pouvoir comparer leurs réponses à celles des enfants présentant une histoire clinique évocatrice d'H.F.C. Les résultats de cette épreuve sont résumés dans le schéma 6 bis et le tableau n° 3; ils montrent que l'acétonurie n'apparaît jamais avant la 12e heure; la moyenne de la glycémie la plus basse est significati-

EPREUVE DE REGIME CETOGENE
(Tableau 3)

OBS.	ACETONURIE	GLYCEMIE			
	délai apparition en heures	Régime cétogène			Test glucagon
		base	min.	chute en %	Augmentation %
1	8	0,80	0,26	— 67,5	+ 50
2	—	1,05	0,60	— 42,8	+ 33
3	4	0,66	0,50	— 25,7	+ 70
4	8	0,98	0,30	— 59	+ 25
5	—	0,85		— 52	—
6	—	1,10	0,24	— 78	+ 8
	12	1,10	0,10	— 90	+ 62
moyenne		0,93	0,34	— 63	+ 35
TEMOIN moyenne		0,95	0,75	— 19	+ 62

Comparaison des résultats du régime cetogène chez 10 enfants normaux et chez 6 enfants présentant une H.F.C.

EPREUVE DU REGIME CETOGENE
CHEZ LES NFANTS NORMAUX
(Schéma 6 bis)



Variations de la glycémie.
A : au cours du régime cétogène.

B : Au cours du test au glucagon pratiqué en fin d'épreuve.

vement différente chez le sujet normal et chez l'enfant présentant une histoire clinique d'H.F.C.; aucune manifestation d'hypoglycémie n'est notée chez le sujet normal au cours de l'épreuve et la réponse de la glycémie à l'injection intra-musculaire de glucagon est plus franche que chez le sujet normal.

Nous pensons pouvoir tirer de ces résultats deux conclusions :

— L'épreuve du régime cétogène reste sur le plan diagnostic une épreuve valable, permettant d'extérioriser chez certains enfants une mauvaise tolérance au jeûn glucidique.

— La dispersion des résultats parfois observée nécessite de fixer des limites nettes aux réponses biologiques obtenues et cela pour chacun en fonction de l'expérience de son exploration biologique. Ainsi nous considérons une épreuve de régime cétogène positive, si les trois critères suivants sont réunis : glycémie inférieure à 0,40 g/l, délai d'apparition de l'acétonurie inférieure à 12 heures, pourcentage de l'ascension glycémique après injection intra-musculaire de glucagon pratiquée en fin d'épreuve, inférieure à 50 %.

Il est bien sûr arbitraire de vouloir chiffrer de manière aussi nette un état fonctionnel, mais cette mesure a au moins l'avantage de pouvoir isoler de manière franche dans le cadre des hypoglycémies fonctionnelles de l'enfant des tableaux d'hypoglycémie fonctionnelle cétogène; de toutes façons, en cas de valeurs limites, les résultats biologiques doivent être confrontés, chaque fois que possible, à ceux d'une nouvelle épreuve, aux données cliniques et doivent être intégrés aux résultats de l'ensemble de l'exploration du métabolisme glucidique.

3. — *AUTRES EPREUVES D'EXPLORATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE*

— Les autres épreuves d'exploration du métabolisme glucidique sont en règle normales : nous n'avons trouvé chez aucun de nos malades de sensibilité à la L. Leucine; l'étude des cycles glycémiques et les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale ne nous ont permis de déceler aucune anomalie.

— DRASH (33) a proposé un nouveau test d'exploration de l'H.F.C. : basé sur la tolérance aux triglycérides de chaîne moyenne (MCT) (10); l'administration par voie orale d'un ml/kg de MCT entraîne en 2 à 4 heures une cétonémie et une acétonurie; il semble exister une bonne corrélation entre la chute glycémique dûe au régime

cétogène et à celle entraînée par la charge en MCT; une chute glycémique de plus de 20 % par rapport au taux de base notée dans 6 heures qui suivent l'administration de MCT est considérée comme une réponse positive; cet auteur constate une chute glycémique moins importante lors du MCT-test que lors d'une épreuve du régime cétogène chez des enfants présentant une H.F.C. ce qui semblerait suggérer un défaut de la mobilisation du glycogène, qui pourrait être surmonté par des doses pharmacologiques de glucagon.

4. — *EXPLORATIONS ENDOCRINIENNES*

Classiquement cette variété d'hypoglycémie fonctionnelle ne s'accompagne pas de déficit endocrinien, ainsi dans leurs premières observations, COLLE et ULSTROM (25) signalent des taux de base du cortisol, des 17 céto stéroïdes et des 17 hydroxy-stéroïdes urinaires normaux, et une bonne réponse cortico-surrénalienne à la stimulation par l'A.C.T.H.; de même la fonction thyroïdienne, grossièrement appréciée sur des critères cliniques et le dosage du P.B.I. apparaît normale. Ainsi, peu d'exploration hormonales complètes sont signalées dans les premières observations d'H.F.C.; dans les observations plus récentes d'HABBICK (58), le dosage du cortisol pratiqué au moment de la glycémie la plus basse montre des taux élevés sauf dans un cas.

Cette notion d'absence de déficit endocrinien a été progressivement remise en question par la mise en évidence de réponses insuffisantes aux tests d'exploration fonctionnelle endocrinienne chez ces enfants; il s'agit là de constatations particulièrement importantes à notre avis, qui nous ont paru justifier une étude séparée des rapports de l'H.F.C. et des hypoglycémies fonctionnelles avec déficit endocrinien que nous envisageons dans la troisième partie de ce travail.

COMMENTAIRES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

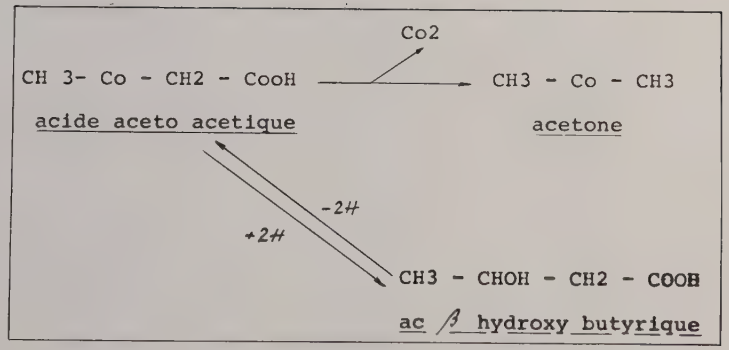
Avant d'envisager les différentes hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer le mécanisme de l'H.F.C., nous rappellerons brièvement les étapes de la cétogénèse et le comportement de l'organisme durant le jeûne.

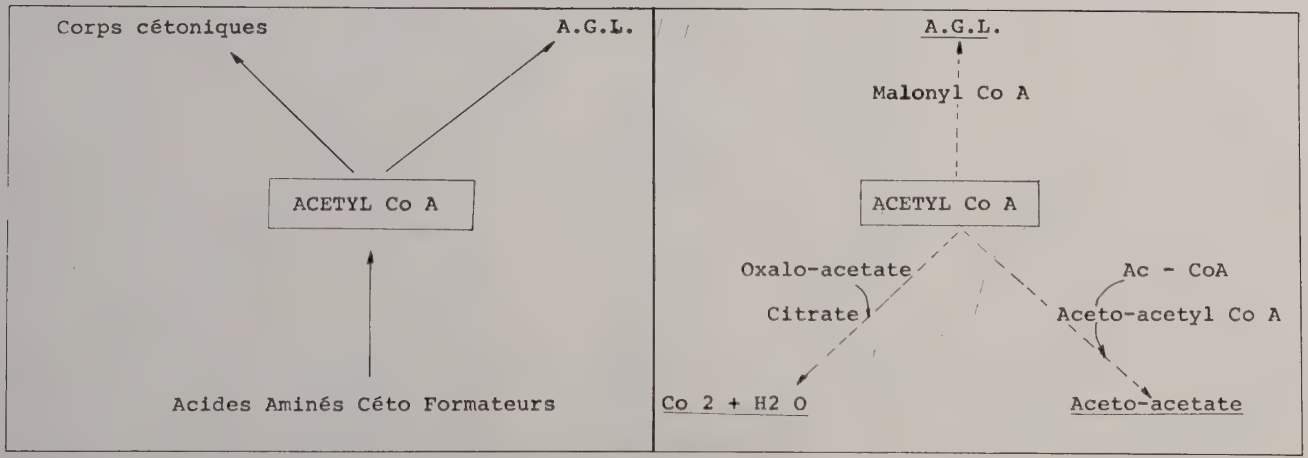
1. — *LA CETOGENESE*

a) C'est la production des corps cétoniques, acide bêtahydroxybutyrique, acide actéoacétique et acétone, qui ne sont pas des métabolites terminaux comme l'urée, mais des substrats énergétiques, non seulement de remplacement en cas d'absence de glucose, mais également préférentiels à celui-ci pour certains tissus comme le myocarde par exemple (schéma 7).

b) La biosynthèse des corps cétoniques se fait surtout à partir des lipides mais aussi à partir de certains acides aminés dits cétoformateurs. Elle aboutit à la formation d'acétyl CoA qui est la véritable plaque tournante entre les acides gras libres le cholestérol, les acides aminés cétogènes, et le cycle de Krebs (schéma 8). La formation de corps cétoniques dépend de l'équilibre entre la formation et la disparition de l'acétyl CoA et des facteurs qui déterminent l'orientation de l'acétyl CoA vers le cycle de Krebs, les acides aminés, ou l'acétoacétate : ainsi en cas de diminution d'oxaloacétate (par manque

CORPS CETONIQUES (schéma 7)





FORMATION ET DEVENIR DE L'ACETYL COA (Schéma 8)

de glucose) l'acétyl CoA ne peut s'intégrer dans le cycle de Krebs et son métabolisme est dévié vers la formation d'acétoacétate et à partir de lui, de corps cétoniques.

c) *Sa régulation* se fait à deux niveaux, hépatique et périphérique (schéma 10).

— Au niveau hépatique : agissent surtout des facteurs métaboliques.

« Le métabolisme lipidique dans le foie paraît contrôlé par des métabolites intermédiaires agissant au niveau d'enzymes clés », (WIELAND); le métabolisme des acides gras libres joue un rôle important dans cette régulation et semble capable d'orienter le métabolisme de l'acétyl CoA vers la formation accrue d'acétoacétate par plusieurs mécanismes (schéma 9). Cette action cétogène des A.G.L. s'exerce quelle que soit la cause de leur afflux dans l'hépatocyte, et notamment la réalimentation riche en lipides après une période de jeûne qui est très cétogène (45-65).

— A la périphérie : tous les facteurs qui stimulent la lipolyse périphérique, augmentant l'afflux des A.G.L. vers le foie, sont des facteurs cétogènes; c'est l'inverse pour les facteurs anti-lipolytiques.

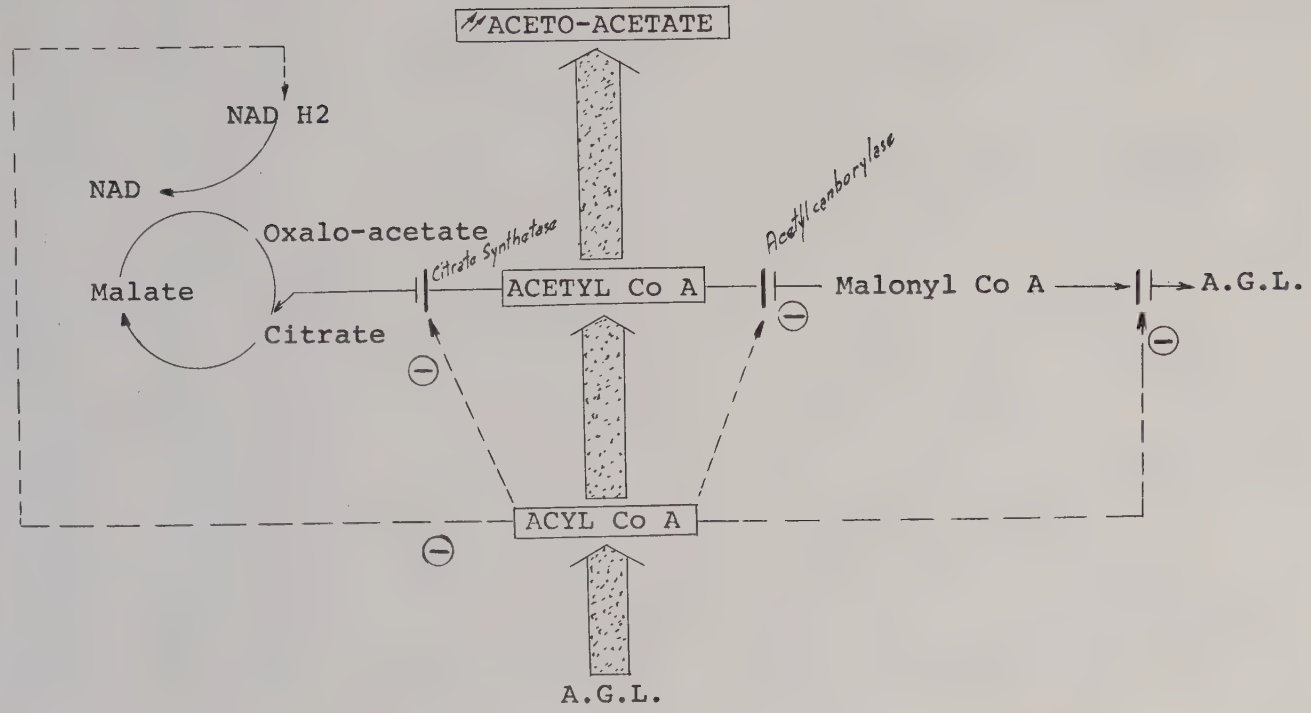
— Facteurs cétogènes : ce sont essentiellement des facteurs hormonaux puisque l'hyxodrolyse des triglycérides de réserve dépend d'une lipase activée par la présence d'A.M.P. cyclique, la concentration de cette dernière étant réglée elle-même par une adényl cyclase hormono-dépendante. Ces facteurs sont nombreux : catécholamines, A.C.T.H., S.T.H., T.S.H., glucagon, sécrétine, thyroxine, cortisone (le glucagon a en fait peu d'action lipolytique chez l'homme). On insiste actuellement sur le rôle de certains peptides d'origine hypophysaire comme « le facteur lipomobilisateur » ((90).

— Facteurs anti-cétogènes : ce sont le glucose, l'insuline, principal facteur anticétogène à point d'impact périphérique, la prostraglandine P.G.E.$_1$ d'autres hormones et certains métabolites comme l'ocytocine, la vasopressine, le lactate, le pyruvate, les corps cétoniques eux-mêmes.

Il existe enfin également d'autres facteurs physiologiques ou pharmacologiques de la cétogénèse soit à point d'impact hépatique (glycérol, fructose, propionate, citrate et isocitrate, xylitol) soit à point d'impact périphérique (acide nicotinique, salicylate, dérivés pyrazolés).

REGULATION DE LA CETOGENESE
(Schéma 10)

ACTION CETOGENE DES A.G.L.
(Schéma 9) d'après WIELAND.



Ainsi le contrôle de la cétogénèse est *double, métabolique et hormonal.*

d) La cétogénèse est une *fonction normale* qui s'intègre dans le cadre des besoins énergétiques de l'organisme.

L'organisme a peu de réserves glucidiques; aussi dès que l'apport en hydrate de carbone est supprimé, l'utilisation de ses réserves est temporairement réservée aux besoins indispensables (tissu cérébral, médullaire rénale), les autres besoins énergétiques sont couverts par la mobilisation rapide des A.G.L. et donc par la cétogénèse. Le balancement entre la consommation énergétique sous forme de glucose ou d'A.G.L. et de corps cétoniques est normalement harmonieusement assuré : la lipolyse qui s'instaure en cas de besoin en glucose, entraîne une cétogénèse qui stimule à son tour la néoglycogénèse et donc la réduction de consommation de glucose par les tissus; de plus, les corps cétoniques eux-mêmes entretiennent un tonus insulinosécrétoire qui, par mécanisme de rétrocontrôle de la cétogénèse, empêche le développement d'une cétose irréversible.

2. — *REACTION DE L'ORGANISME AU JEUNE GLUCIDIQUE*

Le glucose est non seulement l'aliment indispensable au fonctionnement et à la survie de certains organes (cerveau, médullaire rénale) mais aussi le constituant obligatoire des sucres aminés, des acides uroniques, des acides nucléïques dont la synthèse continue à s'effectuer quelles que soient les conditions alimentaires. Ainsi les besoins en glucose de l'ensemble des tissus glucodépendants sont (chez l'adulte) de 150 g par 24 heure, dont 120 g pour le fonctionnement cérébral. En cas de jeûne glucidique, pour faire face à ces besoins, l'organisme fait appel à plusieurs mécanismes :

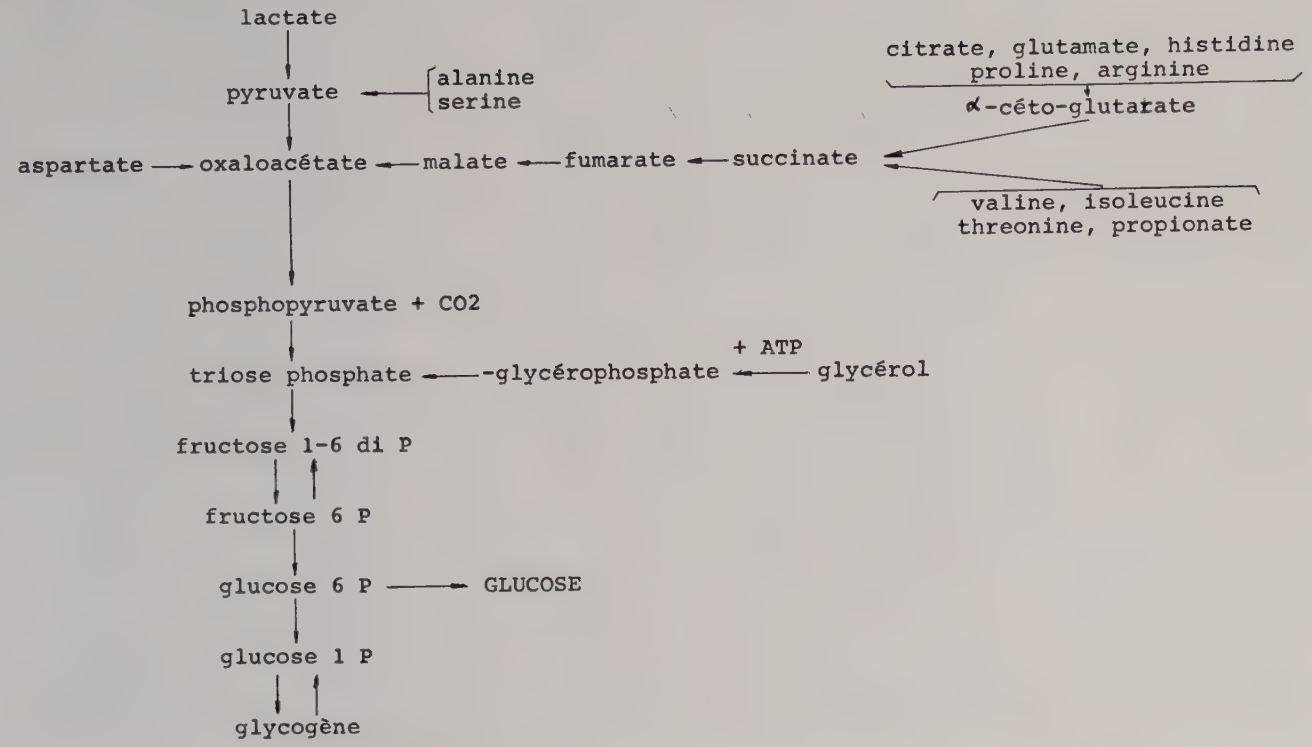
a) *Utilisations des réserves glucidiques.*

C'est un processus forcément très limité puisque l'organisme ne peut guère stocker plus de 1600 calories par 24 heures sous forme de glucides; ainsi ces réserves glucidiques, représentées essentiellement par le glycogène hépatique, correspondent à la quantité de glucose consommée en 4 à 6 heures; pour des périodes interprandiales de plus de 5 à 6 heures, la néoglycogénèse est toujours sollicitée.

b) *Néoglycogénèse.*

C'est la biosynthèse de glucose et éventuellement de glycogène à partir de substrats non glucidiques.

SUSBSTRATS ET VOIES PRINCIPALES
DE LA NEOGLYCOGENESE (Schéma 11)



— Théoriquement, le catabolisme protidique avec conversion des acides aminés en glucose après désamination pourrait couvrir les besoins; en fait ce catabolisme, mesuré indirectement par le taux d'azoturie, baisse très rapidement et le total quotidien de glucose dérivé des acides aminés ne dépasse pas quelques grammes par jour.

— Aussi la néoglycogénèse est surtout d'origine lipidique : le catabolisme lipidique fournit une molécule de glycérol pour 3 molécules d'acide gras; ce glycérol est le substrat endogène le plus important pour la formation de glucose durant le jeûne; en effet, après formation de triose phosphate dans le foie, plus de 70 % du glycérol est converti en glycogène et en glucose, ce qui représente environ 20 grammes de glucose par 24 heures.

— Le lactate est aussi un substrat de la néoglycogénèse, cependant il représente plus une simple étape dans la circulation du glucose entre les cellules sanguines et le foie qu'une source supplémentaire de glucose.

— Le fructose, bien que court-circuitant les étapes initiales de cette biosynthèse au niveau des trioses phosphates est également un substrat appréciable.

Cependant, la totalité du « néoglucose » ainsi formé atteint au maximum 40 grammes par jour et on est loin des 120 grammes requis par le cerveau; pour combler ce déficit important entre la production et la consommation, intervient alors un nouveau mécanisme, la réduction des besoins en glucose.

c) *Réduction des besoins en glucose.*

Elle est assurée par plusieurs mécanismes :

— diminution de l'utilisation périphérique du glucose en présence de corps cétoniques, comme cela a été démontré par des mesures de la respiration cellulaire sur des cœurs d'animaux perfusés (91-129).

— Mise en jeu de la sécrétion d'insuline : en fait le rôle de l'insuline est, comme nous le verrons, différemment interprété.

— Possibilité pour le cerveau d'utliiser des corps cétoniques durant le jeûne à la place du glucose.

Grâce à ces différents mécanismes, l'organisme fait face à ses besoins en glucose, grâce surtout aux réserves lipidiques et épargne ses protéïnes.

Ainsi pour expliquer cette mauvaise tolérance au jeûne observée chez les enfants atteints d'H.F.C., différentes hypothèses physiopathologiques ont été proposées :

— Défaut d'utilisation des réserves glucidiques.

— Défaut de néoglycogénèse.

— Défaut du processus de réduction des besoins.

3. — *HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES*

a) *Défaut d'utilisation des réserves glucidiques.*

Cette première hypothèse est basée sur la différence de la remontée glycémique observée au cours du test au glucagon pratiqué avant et après régime cétogène : « cette difficulté de mobiliser le glycogène hépatique » notée par COLLE et ULSTROM (26) est différemment interprétée selon les auteurs :

— Pour ROYER (104) et SAULS (108) il y a à la fin du régime cétogène chez certains enfants une disparition du stock glycogénique hépatique, comme semblent le prouver les mesures directes de ce glycogène hépatique effectuées sur ponction biopsie; ainsi dans une observation de ROYER :

Le taux de glycogène hépatique est mesuré chez un enfant présentant une épreuve de régime cétogène positive et chez un sujet témoin dans deux circonstances; tout d'abord après une nuit de jeûne, le taux est normal chez le malade et chez le témoin puis après 24 heures de régime cétogène et au moment de la glycémie la plus basse, le taux de glycogène est de 0 % chez le malade et de 0,44 % chez le témoin.

Il s'agit là d'une constatation particulièrement importante pour la pathogénie de l'H.F.C., qui cependant reste limitée à très peu de cas, ce qui lui enlève incontestablement une grande partie de sa valeur. Par ailleurs, il semble difficile de pratiquer des ponctions biopsies avant et après régime cétogène de manière systématique dans un but d'exploration.

— Pour d'autres auteurs (78), l'absence de réponse au glucagon constatée en fin de régime cétogène, s'expliquerait non par une disparition du stock glycogénique hépatique, mais par un blocage du débit glucosé hépatique par les corps cétoniques : ces corps cétoniques, produits au cours du jeûne, auraient au niveau hépatique le même

effet que sur le tissu adipeux, c'est-à-dire une réduction de l'A.M.P. cyclique donc de l'activité phosphorylasique d'où la diminution de la dégradation du glycogène et la chute du débit glucosé hépatique. La cétose en effet n'est pas le corollaire obligatoire de l'hypoglycémie, mais elle témoigne de la diminution de l'entrée du glucose dans la cellule soit par manque d'insuline, soit par manque de glucose lui-même; au cours de l'H.F.C. ce sont donc les corps cétoniques eux-mêmes qui, en bloquant le débit glucosé hépatique, aggraveraient la tendance à l'hypoglycémie qui majore à son tour la lipolyse et la formation de corps cétoniques.

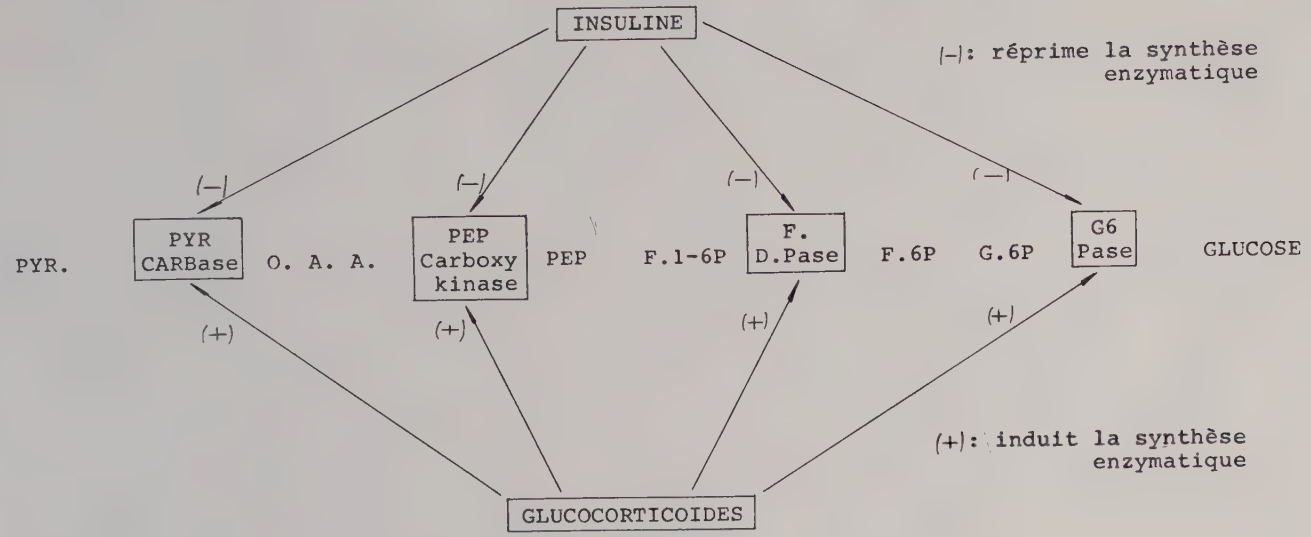
Cette hypothèse se heurte cependant au paradoxe suivant : des perfusions de bêta hydroxy butyrate faites chez un enfant après une nuit de jeûne et au cours d'un régime cétogène montrent que si les corps cétoniques inhibent la lipolyse, probablement par inhibition de l'A.M.P. cyclique, ils stimulent en même temps la néoglycogénèse (comme cela a égaleemnt été démontré in vitro))68) basée, elle-même, sur une augmentation de l'activité de l'A.M.P. cyclique (75). Il semble donc plus raisonnable de penser que la cétose accompagne l'hypoglycémie, plutôt qu'elle ne la provoque.

b) *Défaut de la néoglycogénèse.*

C'est bien sûr l'hypothèse pathogénique la plus séduisante, la plus logique, permettant d'expliquer l'apparition rapide de l'hypoglycémie dès la disparition des réserves glycogéniques hépatiques et l'augmentation de la production des corps cétoniques. En sa faveur militent également les résultats de l'épreuve du régime cétogène après un traitement par les glucocorticoïdes (les glucocorticoïdes stimulent la néoglycogénèse en activant la formation de ses enzymes clés, cette action étant indépendante du niveau glycémique (schéma 12).

— Après un traitement comportant l'administration d'hydrocortisone (300 mg/S) le jour précédent l'épreuve du régime cétogène, la réponse est profondément modifée par rapport à celle notée lors d'un régime fait dans les conditions habituelles, ainsi que l'observent COLLE et ULSTROM (25) « tous les enfants qui avaient réagi au régime cétogène sont complètement protégés par un traitement associé à la cortisone ». La réponse à la cortisone consiste en une élévation de la glycémie de base, le maintien de la glycémie à un taux normal durant le test, une légère augmentation du délai d'apparition de l'acétonurie, une élévation moins marqué des A.G.L., l'absence d'apparition de manifestation clinique.

ACTIONS OPPOSEES DE L'INSULINE
ET DES GLUCOCORTICOIDES SUR LA NEOGLYCOGENESE
(Schéma 12) d'après FREYCHET.



Ce trouble de la néoglycogénèse peut théoriquement intéresser les métabolismes protidique ou lipidique :

— *Trouble de la néoglycogénèse protidique.*

Un régime riche en protides (37 % de protides) donné dans les 48 heures précèdent un régime normal entraîne chez l'enfant « malade » une meilleure tolérance au jeûne; on observe en effet une chute de la glycémie moins importante, une apparition plus tardive de l'acétonurie, une meilleure réponse au glucagon.

On doit cependant remarquer que l'apport en glucose assuré par la conversion des acides aminés est quantitativement peu importante puisque la catabolisme protidique baisse rapidement en quelques jours et plus vite encore en cas de jeûne (18) et puisqu'une partie seulement des acides aminés est gluco-formatrice. Aussi en cas de jeûne le total quotidien de glucose provenant des acides aminés n'est de l'ordre que de quelques grammes. Ce mécanisme, si tant est qu'il intervienne est donc forcément limité.

— *Trouble de la néoglycogénèse d'origine lipidique.*

Elle se fait essentiellement à partir du glycérol, issu de la lipolyse des triglycérides, qui représente le substrat endogène le plus important pour la formation de glucose. Un trouble de l'utilisation du glycérol a donc été recherché (SENIOR et LORIDAN (110) :

Ces auteurs utilisent le taux de disparition d'une certaine quantité de glycérol administré par voie intra-veineuse comme index de fonctionnement de la néoglycogénèse; cette perfusion de glycérol est administrée chez des enfants ayant présenté une histoire clinique typique d'H.F.C. et chez les témoins enfants et adultes. Ils constatent que les taux d'utilisation du glycérol administré par voie intra-veineuse, les variations de la glycémie et des A.G.L. sont les mêmes chez les enfants malades et chez les témoins (les valeurs du glycérol et des A.G.L. étant plus élevées chez les enfants que chez les adultes).

Ceci va donc à l'encontre d'un trouble de l'utilisation du glycérol chez certains enfants; on peut cependant remarquer que les deux groupes d'enfants choisis par SENIOR et LORIDAN (110) réagissent de la même manière au régime cétogène, et il n'est donc pas étonnant que les variations du glycérol soient les mêmes dans les deux groupes.

D'autres résultats semblant confirmer l'intégrité de la voie métabolique des trioses phosphate, sont apportés par l'utilisation du fructose :

D'après COLLE et ULSTROM (25) un enfant reçoit pendant 24 heures un régime cétogène; au moment où sa glycémie est la plus basse et où il existe une acétonurie importante, il reçoit 0,5 grammes par kilo de fructose par voie orale; on constate alors une élévation de la glycémie à 0,81 g/l puis à 0,87 g/ au bout de 2 heures et une nette diminution des A.G.L. de 1 140 micro Eq/litre à 975 micro Eq/l.

Ainsi tant au niveau protidique que lipidique, les résultats constatés ne permettent pas de conclure à un défaut quantitatif de la néoglycéogénèse au cours de l'H.F.C.

c) *Défaut du processus de réduction des besoins en glucose.*

— La possibilité pour le cerveau d'utiliser pendant le jeûne à la place du glucose le bêta hydoxy butyrate a été mise en évidence par OWEN et MORGAN (92) : ces auteurs ont montré que le sujet obèse, soumis à un jeûne prolongé de manière habituelle devrait, pour couvrir les besoins quotidiens de son cerveau en glucose utiliser toutes ses réserves glucidiques et toutes ses réserves protidiques; ce paradoxe a été résolu par la cathétérisation des vaisseaux cérébraux qui a permis de montrer que l'acétoacétate et le bêta hydroxy butyrate étaient utilisés préférentiellement au glucose durant le jeûne.

Il est donc possible que le cerveau de l'enfant soit moins capable que celui de l'adulte d'utiliser des corps cétoniques, mais il s'agit là d'un point qui demande à être étudié.

— Le rôle de l'insuline est interprété de manière différente selon les auteurs :

— Pour les uns (74) l'insuline diminue le taux des A.G.L., augmente les réserves glycogéniques hépatiques et diminue le débit glycosé hépatique (MADISON) (81), or au cours de l'H.F.C., on observe une augmentation des A.G.L., une absence de réponse au glucagon et, pour certains, une diminution du glycogène hépatique. On peut donc penser que l'H.F.C. est liée à une insuffisance de la réponse insulinique : en effet, comme l'ont montré des études sur l'animal (80), les corps cétoniques stimuleraient des ilots pancréatiques pour augmenter la sécrétion d'insuline qui régularise à son tour la production des corps cétoniques évitant ainsi une acidocétose irréversible; ce mécanisme serait en défaut au cours de l'H.F.C. Deux arguments sont apportés à l'appui de cette hypothèse : la fréquence des antécédents diabétiques des enfants présentant une H.F.C. et

surtout l'absence d'élévation chez eux du taux d'insuline au cours d'un test au Tolbutamide ce qui suggère un défaut de réponse pancréatique.

— Pour d'autres : il n'y a pas au cours de l'H.F.C. de trouble de la sécrétion d'insuline ni en défaut ni en excès.

+ Ce n'est pas par l'intermédiaire de l'insuline que les corps cétoniques provoquent une chute de la glycémie, du glycérol, des acides gras, tout au moins chez l'homme (39-81-111) mais par effet inhibiteur direct de la lipolyse, probablement par diminution de la production d'A.M.P. cyclique. Et la perfusion de bêta hydroxy butyrate (0,15 g/m2/S dans une solution de sérum salé isotonique pendant 15 minutes) n'entraîne pas d'ascension du taux de l'insuline chez l'enfant normal ou chez l'enfant présentant une H.F.C.

+ Il ne semble pas non plus exister d'excès de la sécrétion d'insuline: pendant le jeûne les taux d'insuline, comme l'ont montré FELIG (40), YALOW (130) et CAHILL (18), sont normalement bas et la pénétration cellulaire du glucose est donc principalement réservée aux organes non dépendants de l'insuline c'est-à-dire essentiellement au système nerveux central; un excès de la sécrétion insulinique pourrait donc éventuellement expliquer les troubles biologiques notés au cours de l'H.F.C. En fait les dosages de l'insuline au cours du régime cétogène, vont à l'encontre de cette hypothèse. Certes les taux d'insuline notés sont relativement élevés par rapport aux taux bas du glucose, mais s'il y avait vraiment un excès fonctionnel de la sécrétion insulinique, on devrait noter également une diminution des A.G.L. et des corps cétoniques ce qui comme nous l'avons vu n'est pas le cas.

***

Cette étude analytique des différentes hypothèses physiopathologiques, que nous avons tentée de faire en nous basant sur les divers mécanismes de réaction de l'organisme à un jeûne glucidique est bien sûr très schématique et ne met pas assez en évidence les interrelations étroites de ces différents processus.

Elle nous a permis cependant de montrer combien les opinions sont divergentes et combien surtout il paraît difficile et harsardeux de vouloir faire de l'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose une entité

physiopathologique. Et du reste pour certains auteurs cette variété d'hypoglycémie n'existe pas et les perturbations biologiques observées traduiraient simplement la réaction normale de tout enfant à une privation glucidique; les cas cliniques observés correspondraient à des formes d'une sévérité suffisante pour pouvoir être détectés et cette situation pourrait être comparable à la survenue inconstante de crises convulsives lors d'une élévation tehrmique brutale chez l'enfant.

Il semble cependant qu'entre l'hypoglycémie avec cétose « réaction normale » à un jeûne glucidique et les accès d'hypoglycémie et d'acidocétose « témoins » d'états pathologiques fort divers, on puisse isoler une variété particulière d'hypoglycémie avec cétose chez certains enfants : chez ces enfants existe une sensibilité particulière au jeûne, se traduisant par des manifestations cliniques de gravité variable, avec hypoglycémie et acétonurie, tous ces signes pouvant être reproduits par l'épreuve du régime cétogène; la forte prépondérance masculine, la fréquence des antécédents de souffrance foetale ou néo-natale, l'âge de survenue des manifestations, sont les traits marquants qui achèvent de caractériser ce groupe d'enfants. Tous ces critères ne permettent pas cependant à notre avis de conserver une conception limitative qui voudrait faire de l'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose un entité clinique et biologique. Il existe en effet entre cette variété d'hypoglycémie et les hypoglycémies avec déficit endocrinien de nombreux points communs qui plaident en faveur de l'unicité d'un trouble de la régulation glucidique.

LES HYPOGLYCEMIES AVEC DEFICIT ENDOCRINIEN

La mise en évidence d'un déficit endocrinen représente pour la connaissance de ces hypoglycémies « idiopathiques » de l'enfant connues depuis MACQUARRIE (93) une acquisition importante et relativement récente, puisque ce n'est que depuis une dizaine d'années que ce problème est particulièrement étudié.

La notion même de *déficit endocrinien* demande d'emblée à être précisée: il s'agit d'une découverte d'exploration fonctionnelle, c'est-à-dire d'un trouble dynamique et non d'un déficit permanent, de base. Aussi les manifestations hypoglycémiques rencontrées au cours d'atteintes endocriennes patentes ou permanentes telles une insuffisance surrénalienne, une insuffisance hypophysaire globale (14, 53, 66, 88) ou un nanisme avec déficit isolé en hormone de croissance, ne sauraient être qualifiées de fonctionnelles; de tels déficits offrent cependant, comme nous le verrons, l'avantage de représenter un modèle d'étude sur le plan physiopathologique.

Ce chapitre nouveau de l'histoire des hypoglycémies de l'enfant est bien sûr incomplet et cela pour deux raisons essenteilles :

— L'exploration hormonale d'une hypoglycémie de l'enfant est une exploration complexe, difficile à réaliser et ne saurait être imposée dès la première manifestation d'hypoglycémie.

— Mais surtout cette exploration est encore limitée puisque le dosage de certaines hormones, comme le glucagon, reste réservé à quelques laboratoires.

Les observations de ces déficits endocriniens restent encore peu nombreuses puisqu'une vingtaine de cas seulement ont été publiés dans la littérature; et les premières observations de déficit isolé de la sécrétion cortico-surrénalienne ou médullo-surrénalienne, publiées en France, sont à notre connaisasnce, celles de la Clinique Médicale Infantile de l'hôpital Purpan; cette étude est le prolongement d'un travail commencé antérieurement dans le service (29).

Paradoxalement dans un travail récent, GOURMELEN-COMBOURRIEUX et BINOUX (55) rapportant les résultats de l'exploration hormonale qu'ils ont pratiquée chez 31 enfants présentant une hypoglycémie « idiopathique » concluent :

« Dans aucun des cas que nous avons étudiés, le mécanisme des accidents hypoglycémiques ne nous a paru relever d'une altération de la réponse hypophysaire ou surrénalienne ».

OBSERVATIONS

Nos observations concernent 14 enfants âgés de 1 an 5/12 à 6 ans, hospitalisés dans les différents secteurs de la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital PURPAN (1) et chez lesquels un déficit de la sécrétion du cortisol et/ou de la sécrétion adrénalinique a été noté au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline. Toutes nos observations n'ont pu faire l'objet d'une exploration hormonale complète du fait des difficultés inhérentes à toute hospitalisation prolongée chez de jeunes enfants et surtout en raison du caractère récent de certains dosages hormonaux (en particulier le dosage de l'hormone de croissance).

Certaines cependant ont pu faire l'objet d'une étude plus détaillée:

Obs. n° 2 : M.... G. (Dossier 311/69).

— Il s'agit d'un garçon né 15 jours avant terme, par césarienne avec un poids de naissance de 3,850 kg; pas d'antécédents néo-nataux. Le D.P.M. et le D.S P. s'effectuent normalement, la fratrie comporte trois autres enfants : un garçon de 7 ans et deux filles de 6 et 4 ans, tous en bonne santé; la mère aurait présenté des épisodes hypoglycémiques dans l'enfance.

— A 18 mois, il présente le matin, alors que le repas de la veille avait été insuffisant, un état comateux qui motive l'hospitalisa-

1. A l'occasion d'un accident hypoglycémique.

tion : après perfusion de sérum glucosé hypertonique, l'enfant récupère une conscience normale et l'examen somatique pratiqué au décours du coma est normal.

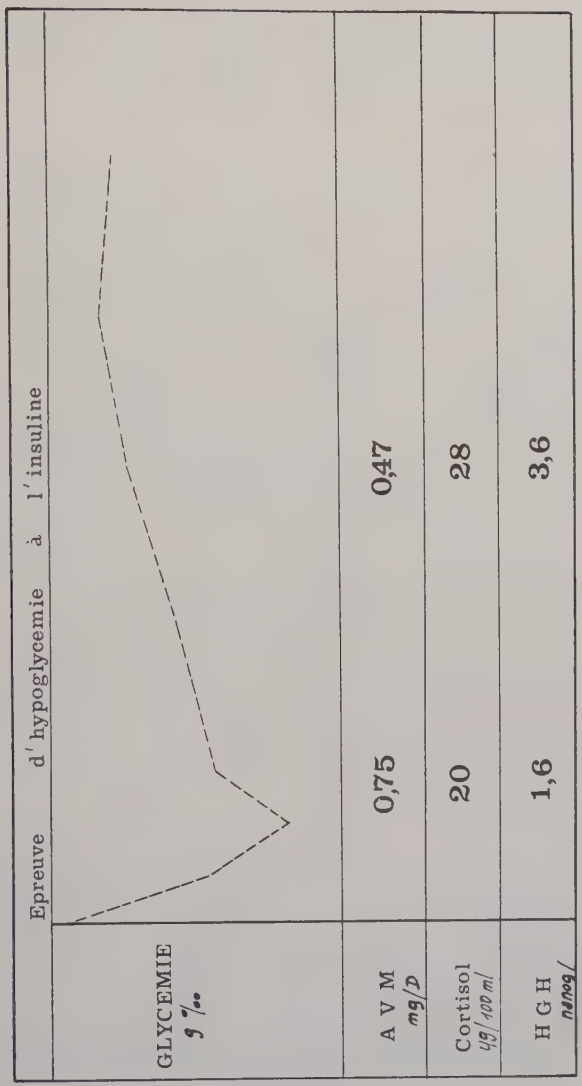
Une première exploration du métabolisme glucidique donne les résultats suivants : cycles glycémiques normaux, l'épreuve d'hyperglycémie per os avec dosage de l'insulinémie est normale, l'épreuve du régime cétogène est bien tolérée; l'épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline est bien supportée sur le plan clinique, la glycémie s'abaisse à 0,45 g à la 10e minute, mais la remontée glycémique est lente; la cortisolémie passe de 20 à 28 gammas en cours d'épreuve et on note une absence de réponse médullosurrénalienne (AVM : 0,75 mg/D et 0,48 mg/D) par contre le test au synacthène montre une bonne réactivité corticosurrénalienne (cortisolémie 18 gammas - 30 gammas) et au cours du test à la L.V.P. la cortisolémie passe de 37 à 50 gammas.

— Un traitement basé uniquement sur les prescriptions diététiques est conseillé : pendant 3 mois l'état général reste satisfaisant puis surviennent quelques nouveaux incidents matinaux de type hypoglycémique et brutalement survient un nouveau coma matinal qui entraîne une deuxième hospitalisation.

— Deuxième hospitalisation à 21 mois: une nouvelle épreuve de régime cétogène montre l'absence de perturbation (chute glycémique à 0,42 g mais bonne remontée de la glycémie au test au glucagon) et un nouveau test d'hypoglycémie à l'insuline confirme l'absence de la réponse corticosurrénalienne et médullosurrénalienne; une exploration neurologique détaillée (F.O., champ visuel, radiographie de la selle turcique, E.E.G.) permet d'éliminer un processus neurologique organique. Un traitement par l'hydrocortisone à la dose de 5 mg par jour est entrepris, entraînant la disparition totale des malaises; au bout de 6 mois ce traitement est progressivement diminué puis arrêté et l'enfant est perdu de vue.

— Troisième hospitalisation à 3 ans 2/12 pour un nouveau coma matinal; l'exploration est complétée par un dosage de l'hormone de croissance qui montre l'absence de remontée du taux de cette hormone au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline (taux de basse 1,6 nanogrammes par millilitres taux maximum 3,6 ng/ml) depuis cette date l'enfant est sous traitement comportant 10 mg d'Hydrocortisone et n'a pas présenté d'autre épisode d'hypoglycémie.

(Obs. n° 2) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE



Obs. n° 3 F... E. (Dossier 118/69).

— Enfant né au terme d'une grossesse normale avec un poids de naissance de 4 kg, pas d'antécédents néo-nataux, ni d'antécédents pathologiques particuliers. Il a un frère de 4 ans en bonne santé;

on note cependant sur le plan psychomoteur un léger retard (marche à 19 mois).

A 17 mois, il présente une crise convulsive matinale suivie d'une phase comateuse assez longue mais n'est hospitalisé qu'à l'occasion de la deuxième crise qui survient à 20 mois.

— Première hospitalisation à 20 mois : il est en coma profond d'où il ne sortira qu'au bout de plusieurs heures de perfusion de sérum glucosé hypertonique et après des injections de glucagon; à l'entrée, la glycémie est à 0,20 g/l ce qui oriente d'emblée les investigations vers le métabolisme glucidique : l'hyperglycémie provoquée par voie orale, le test à la leucine, sont normaux; l'épreuve du régime cétogène n'est pas perturbée; au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, la remontée glycémique est très lente, la cortisolémie ne s'élève pas (25 gammas - 18 gammas) et le taux d'AVM reste stationnaire (0,60 mg/D - 0,14 mg/D); le test au synacthène montre une bonne réactivité corticosurrénalienne et au cours du test à la L.V.P. la cortisolémie passe de 21 à 58 gammas.

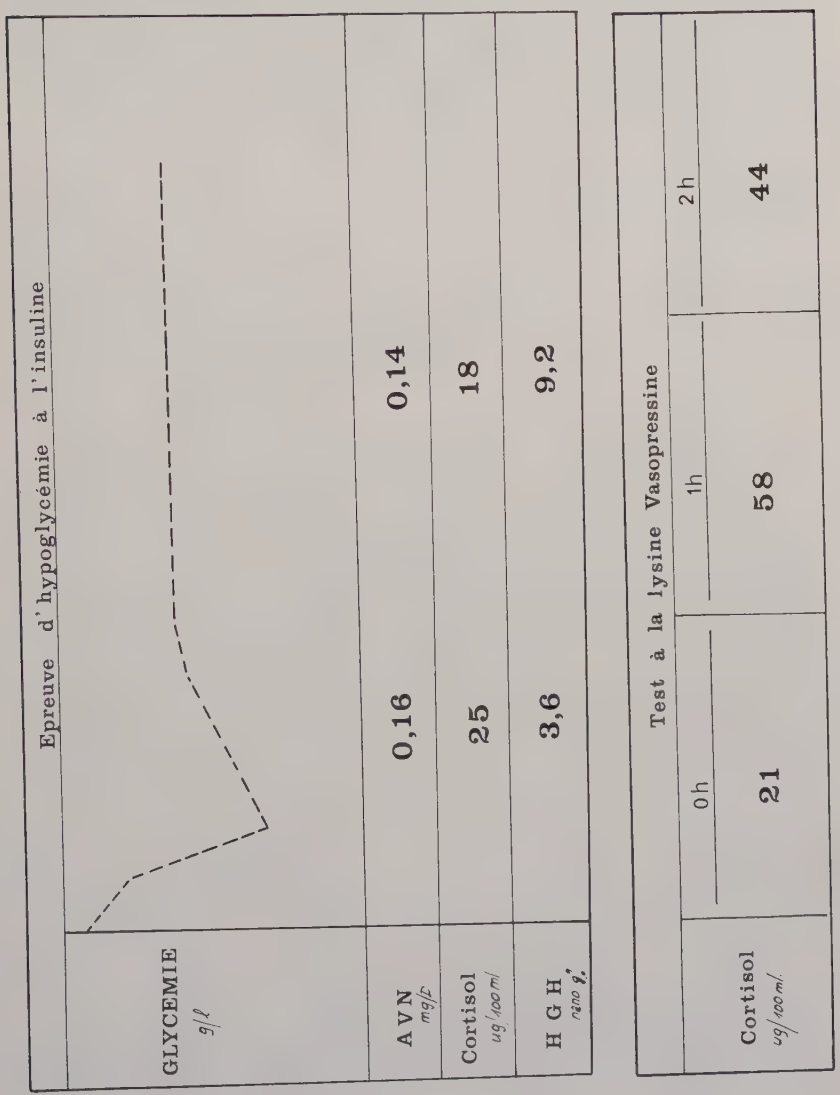
Il est mis en traitement par 10 mg d'Hydrocortisone, sous surveillance régulière, on note la disparition totale des symptômes, l'absence de retentissement sur le plan staturo-pondéral, et au bout de 6 mois le traitement est progressivement diminué et arrêté au bout de 12 mois; les manifestations hypoglycémiques matinales reprennent, nécessitant la reprise du traitement par l'hydrocortisone (10 mg 1 jour/2) pendant 8 mois puis survient un nouveau coma matinal.

— Deuxième hospitalisation à 3 ans 6/12 : une nouvelle exploration confirme l'absence de la réponse corticosurrénalienne, montre un taux d'hormone de croissance normal et un test au Tolbutamide avec dosage de l'insulinémie ne montre pas d'anomalie; l'Hydrocortisone est reprise à la dose de 10 mg par jour, puis 10 mg tous les 2 jours, mais survient un nouveau coma qui nécessite la remontée des doses à 10 mg par jour, puis 10 mg 2 jours sur 3, puis 15 mg par jour en raison de nouveaux incidents hypoglycémiques matinaux; on ne note depuis aucun nouvel épidose d'hypoglycémie.

Obs. n° 4 B... E. (Dossier).

— Enfant né à terme avec un poids de naissance de 2,900 kg, pas d'antécédents néo-nataux.

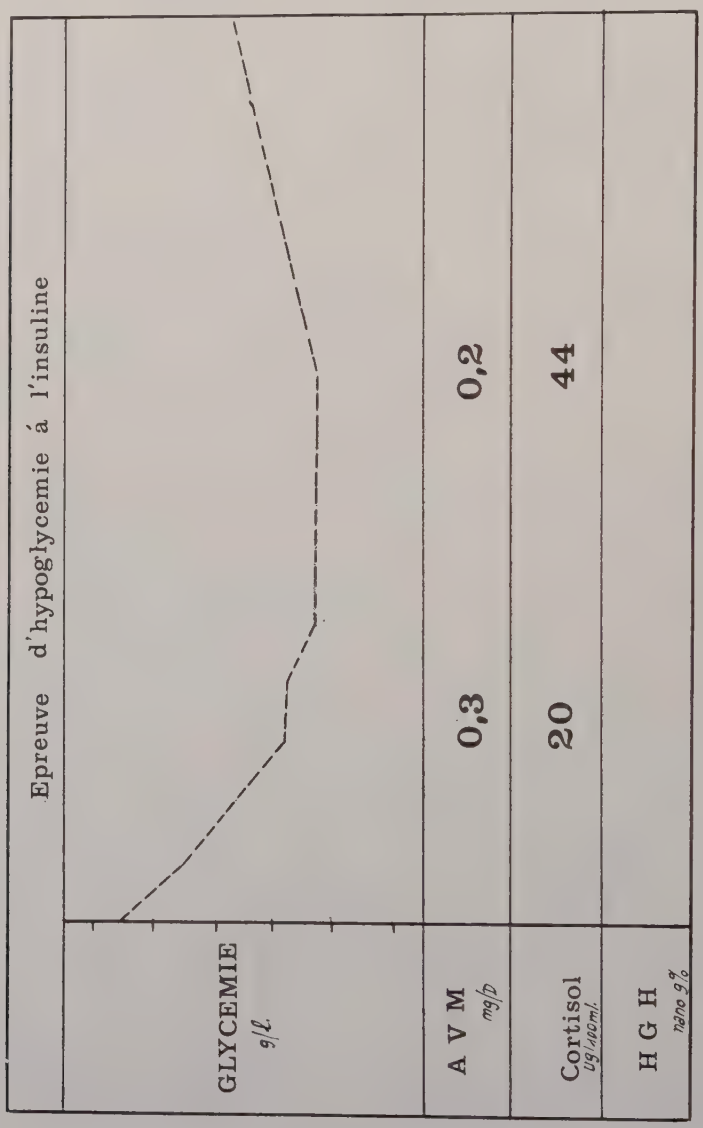
(Obs. n° 3) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE



— A 3 ans 3/12 il présente le matin un épisode comateux qui se serait accompagné d'une glycémie à 0,20 g/l et à 3 ans 6/12 un nouveau coma qui motive l'hospitalisation : la glycémie est à 0,11 g/l.

Au décours du coma, l'examen somatique est normal et l'exploration du métabolisme glucidique montre les résultats suivants : le test à la leucine, les épreuves d'hyperglycémie au glucose par voie orale et par voie intra-veineuse sont normales, l'épreuve du régime cétogène ne

(Obs. n° 4) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE



montre pas de perturbation. Au cours de l'hypoglycémie à l'insuline, la glycémie chute à 0,35 g à la 37e minute, continue à s'abaisser à 0,30 g jusqu'à la 90e minute, puis s'amorce une lente remontée avec 0,45 g à la 120e minute et 0,70 g à la 180e minute. La cortisolémie passe de 20 à 44 gammas par contre, on ne note pas d'élévation du taux de l'AVM (0,3 mg/D - 0,2 mg/D).

— Le traitement comportera uniquement des prises alimentaires fractionnées riches en glucide pendant 6 mois; la survenue d'un nouvel incident hypoglycémique matinal conduit à le placer sous Hydrocortisne à la dose de 10 mg par jour; ce traitement très bien toléré, est poursuivi durant 6 mois et entraîne la disparition de tous les signes cliniques. Il est progressivement diminué puis arrêté et on ne note depuis aucun épisode hypoglycémique.

Obs. n° 5 : C... D.

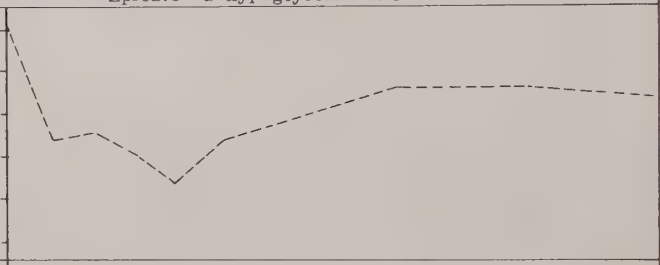
— Garçon né au terme d'une grossesse normale avec un poids de naissance de 2,700 kg, on ne note pas d'anoxie néo-natale, il ne présente aucun antécédent pathologique particulier.

— A 23 mois, il est hospitalisé pour une crise convulsive matinale avec une glycémie à 0,45 g, son examen somatique est normal. L'exploration du métabolisme glucidique permet de noter : test à la leucine normal, l'épreuve d'hyperglycémie au glucose par voie orale montre une poche d'hypoglycémie persistante, mais modérée (0,80 g à la 3e heure), le cycle glycémique est normal, l'épreuve du régime cétogène n'est pas perturbée. Au cours de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline la glycémie chute à 0.25 g à la 30e minute et la remontée glycémique est très lente (0,70 g à la 90e minute, à la 120e minute, à la 180e minute), la cortisolémie ne s'élève pratiquement pas (15 gammas-17 gammas), le dosage des catécholamines a été impossible; au cours du test à la métopirone, on ne note l'augmentation ni des 17 CS (0,6 - 0,9 - 0,7) ni des 17 OH (0,4 - 0,5 - 0,8); au cours du test à la LVP, la cortisolémie passe de 14 à 50 gammas. Un traitement basé uniquement sur des prises alimentaires fractionnées dans la journée est prescrit; cet enfant suivi régulièrement en consultation n'a présenté à notre connaissance aucun nouvel épisode hypoglycémique.

Obs. n° 9 : L... C. (Dossier 623/71).

— Il s'agit d'un enfant dysmature (poids de naissance de 1 900 grammes pour une gestation de 9 mois). Il présente à l'âge de

(Obs. n° 5) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE

Epreuve d'hypoglycemie à l'insuline		
GLYCEMIE g ‰		
Catechol γ/D	319	120
Cortisol µg/100ml.	15	17
HGH		

Test à la Lysine Vasopressine			
	0 h	1 h	2 h
Cortisol µg/100 ml.	14	50	30

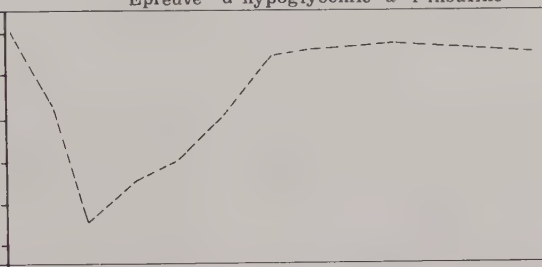
	J − 1	J	J + 1
17 CS mg/24h.	0,6	0,9	0,7
17 OH mg/24h.	0,4	0,5	0,8

2 jours un état de mal convulsif avec une hypoglycémie à 0,15 g/l qui sera traitée par des perfusions de sérum glucosé hypertonique puis une corticothérapie durant 15 jours. Nous n'avons pu obtenir d'autres renseignements sur l'histoire clinique.

— A 2 ans 6/12, il est hospitalisé pour une crise convulsive matinale avec une glycémie à 0,32 g/l; son examen somatique est normal mais il existe un léger retard psychomoteur. Sur le plan biologique on note : cycles glycémiques normaux, épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale normale, pas de perturbation à l'épreuve de régime cétogène; au cours de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline, la glycémie chute à 0,30 g à la 20e minute, la cortisolémie s'élève peu (15 gammas-21 gammas) et on ne note pas d'élévation du taux de l'AVM (0,34 mg/D - 0,19 mg/D) par contre le test au synacthène montre une bonne réactivité corticosurrénalienne (cortisolémie 15 gammas45 gammas) et le test à la lysine vaso-pressine entraîne une élévation nette de la cortisolémie.

— L'enfant reçoit un traitement comportant uniquement des prises alimentaires fractionnées et on ne note pas d'accidents hypoglycémiques durant 6 mois, par la suite cet enfant a été perdu de vue.

(Obs. n° 9) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE

Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline		
GLYCEMIE g/l		
AVN mg/D	0,34	0,19
Cortisol ug/100ml	15	21
HGH nano g°		

Test de la Lysine Vasopressine			
	0h	1h	2h
Cortisol ug/100ml	15	45	

Obs. n° 14 : C... Ph. (Dossier 645/69).

— Enfant né à terme avec un poids de naissance de 2,800 kg, mais présente une cyanose néo-natale nécessitant une réanimation respiratoire; par la suite, la période néo-natale se déroule normalement, le D.P.M. et le D.S.P. sont satisfaisants et ne présente aucun épisode pathologique particulier.

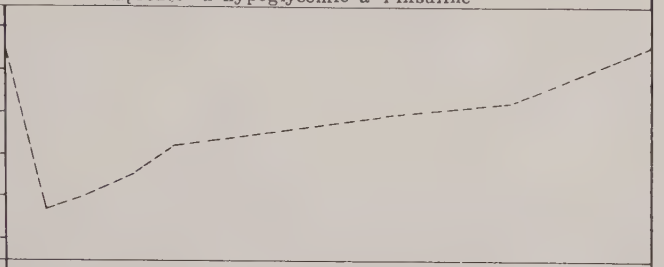
— A 16 mois crise convulsive matinale; la glycémie est à 0,40 g/l, l'examen somatique est normal. L'exploration du métabolisme glucidique montre : test à la leucine normal, au cours de l'épreuve du régime cétogène la glycémie chute à 0,50 g/l et le test au glucagon pratiqué en fin de régime n'entraîne pas d'ascension de la glycémie; au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, la chute glycémique est nette (0.35 g à la 10e minute) et la remontée glycémique est lente (0,75 g à la 120e minute); la réponse médullo-surrénalienne est satisfaisante (AVM : 0,27 mg/D et 0,45 mg/D) par contre la cortisolémie ne s'élève que faiblement (20 gammas-29 gammas). Le test au synacthène montre une bonne réactivité corticosurrénalienne (cortisolémie 17 gammas-51 gammas) et au cours du test àla L.V.P. la cortisolémie passe de 21 à 42 gammas.

— Cet enfant est alors traité par 10 mg d'Hydrocortisone par jour; la survenue de légers malaises de type hypoglycémique, le matin, conduit à l'augmentation temporaire des doses d'hydrocortisone à 20 mg par jour qui sont progressivement abaissées en 3 mois à 15 mg puis à 10 mg par jour.

— A 21 mois survient une nouvelle crise convulsive toujours le matin avec une hypoglycémie à 0,29 g/l; une nouvelleépreuve d'hypoglycémie à l'insuline confirme l'absence de la réponse corticosurrénalienne, au cours du test à la métopirone, on ne note pas d'élévation ni des 17 Cétostéroïdes (0,2 mg-0,3 mg-0,98 mg) ni des 17 hydroxystéroïdes urinaires ,0,65 mg-0,54 mg-0,80 mg); par contre au cours du test à la L.V.P., la cortisolémie passe de 17 gammas à 30 gammas.

— Le traitement à l'Hydrocortisone est poursuivi aux mêmes doses (10 mg par jour) sous la surveillance habituelle du D.S.P. de la maturation osseuse pendant un an. On note la disparition totale des manifestations cliniques et les doses d'hydrocortisone sont progressivement abaissées jusqu'à la dose actuelle de 5 mg un jour sur 2.

(Obs. n° 14) RESUME DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE

Epreuve d hypoglycemie a l insuline		
GLYCEMIE g/l		
A V N mg/D	0,27	0,48
Cortisol µg/100ml	20	29
HGH nano g%		

Test a la lysine Vasopressine			
	0h	1h	2h
Cortisol µg/100ml	21	32	42

Test a la Métopirone			
	J-1	J	J+1
17 mg/24h	0,2	0,3	0,08
17 mg/24h	0,65	0,54	0,80

COMMENTAIRES CLINIQUES

Les principales caractéristiques cliniques de nos observations sont résumées dans le tableau n° 4.

Trois grandes données s'en dégagent concernant l'étiologie, les manifestations cliniques, l'évolution.

1. — *DONNEES ETIOLOGIQUES*

Elles sont représentées par :
— la forte prépondérance masculine (10/14),
— la fréquence des antécédents de dysmaturité (8/14),
— la fréquence des signes de souffrance néo-natale (9/14).

— L'âge d'apparition des premiers symptômes qui est toujours supérieur à 1 an et inférieur à 4 dans dans 13 cas.

L'étude des observations déjà publiées permet de retrouver ces données et de mieux apprécier leur fréquence :

— Dans leurs 7 observations d'hypoglycémie avec défaut de la réponse adrénalinique, qui concernent 6 garçons et une fille, BROBERGER et ZETTERSTROM (15-16) retrouvent 6 fois un poids de naissance inférieur à 2 600 grammes pour une gestation d'au moins 36 semaines et 4 fois des antécédents de souffrance néo-natale.

— Pour J.-L. CHAUSSAIN (23-49) les 3/4 de ces enfants auraient des antécédents néo-nataux.

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES
(Tableau 4)

N°	Sexe	P.N. (kg)	Gestat.	Antécédents Perinataux	Age (année)	Circonst. survenue	Signes Fonctionnels	Glyc. (g %)	Examen	
									Poids	Taille
1	F	3,3	9	0	1 6/12	matin	hypotonie	0,48	⊥	+ 1 DS
2	G	3,8	8 1/2	césarienne	2 3/12	matin	coma	—	⊥	⊥
3	G	4	9	0	6 9/12	matin	convulsion	0,20	— 1 DS	− 1 DS
4	G	2,9	?	anoxie	3 5/12	matin	coma vigil	0,20	⊥	⊥
5	G	2,7	+ 3 sem.	cyanose	1 11/12	matin	convulsion	0,45	+ 1 DS	⊥
6	G	3	9	0	1 2/12	G.E.A.	hypotonie		− 1,5 DS	⊥
7	F	3	9	0		matin	convulsion		⊥	+ 1 DS
8	G	1,9	9	couveuse	2 5/12	matin	coma	0,35	− 1,5 DS	− 2 DS
9	G	1,9	9	hypogyc. néo-natate	3	matin	convulsion	0,32	+ 1 DS	+ 0,5 DS
10	F	2,1	8	—	3 9/12	matin	hypotonie	0,56	− 2,5 DS	− 2 DS
11	F	3,2	9	—	1 1/12	hospitalis.	somnolence	0,20	− 1 DS	+ 1 DS
12	G	2,3	8	cyanose	1 10/12	matin	hypertonie	—	− 1,5 DS	⊥
13	G	2,3	9	césarienne mort appar.	1 6/12	matin	convulsion	0,20	− 1,5 DS	⊥
14	G	2,8	9	cyanose retard du cri	1 4/12	matin	convulsion	0,44	− 1 DS	+ 1 DS

— Dans le groupe des 8 malades de TIETZE (123), on retrouve cette notion de prépondérance masculine (5/8), la dysmaturité (7/8) et l'âge de début inférieur à 2 ans.

— Les 3 observations de MALCOM M. MARTIN (87) concernent 2 enfants dysmatures et un post-mature ayant présenté une détresse respiratoire à la naissance.

2. — *DONNEES CLINIQUES*

Si l'allure clinique générale reste celle d'accidents hypoglycémiques survenant en période de jeûne, il s'en dégage cependant une gravité plus marquée que dans l'H.F.C. avec des troubles neurologiques importants (crises convulsives généralisées, coma). Ainsi sur l'ensemble de nos observations nous notons 3 fois un coma, 6 fois une crise convulsive généralisée; 5 fois des manifestations neurologiques moins marquées.

Par ailleurs nous notons un retard statural (modéré) dans 3 cas, une dissociation pondéro-staturale (6 cas). Enfin nous n'avons noté aucune cataracte.

3. — *DONNEES EVOLUTIVES*

Le caractère principal de l'évolution est la répétition des accès d'hypoglycémie, à intervalle variable, en général de quelques mois, qui semble favorisée par toutes les circonstances de restrictions alimentaires (température, infection banale, etc.) ou une inobservation des mesures thérapeutiques. Une de nos observations paraît particulièrement typique de ces possibilités évolutives (observations n° 3).

COMMENTAIRES BIOLOGIQUES

1. *LES TESTS D'EXPLORATION HORMONALE*

Outre l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline qui représente l'exploration de base, nous avons pratiqué chaque fois que possible une exploration de l'ensemble hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

a) *Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline.*

L'insuline (I.O.) est administrée par voie intra-veineuse à la dose de 0,1 U/kg ou en cas de sensiblité trop marquée de 0,05 U/kg; les glycémies sont déterminées, par prélèvement capillaire, au temps 0, puis toutes les 10 minutes pendant la première heure, puis aux 90e, 120e, 180e minutes; les prélèvements pour le dosage de la cortisolémie, sont effectués au temps 0, à la 30e puis à la 60e minute. Les prélèvements pour le dosage de l'hormone de croissance (HGH) sont effectués aux temps — 20, 0, + 20, + 40, + 60, + 80; les urines sont recueillies pendant 2 périodes de 3 heures, avant et après l'injection d'insuline pour le dosage des catécholamines. En raison des risques d'hypoglycémie, cette épreuve nécessite une surveillance étroite de l'état clinique, de la tension artérielle, du pouls; des injections de sérum glucosé hypertonique ou de glucagon doivent pouvoir être pratiquées immédiatement.

Les valeurs retenues pour la glycémie sont le taux de base, la valeur minimum notée au cours de l'épreuve, et l'indice de récupération glycémique (I.R.) défini par la somme des glycémies aux temps

60 — 90 — 120 exprimée en pourcentage de la valeur de base. Pour le cortisol les valeurs retenues sont celles du temps 0, la valeur maximum au cours de l'épreuve, et l'amplitude de la variation. L'excrétion des catécholamines urinaires, est appréciée par le taux d'acide vanyl mandélique (AVM) exprimé en mg par diurèse.

b) *Tests d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.*

+ Test à la B-1-24 corticotrophine (Synacthen).

Ce test explore directement la réactivité cortico-surrénalienne.

— La B-1-24 corticotrophine est injectée par voie intra-musculaire à la dose de 250 mg (enfant de plus de 2 ans) ou de 125 mg (enfant de moins de 2 ans); le cortisol plasmatique est dosé immédiatement avant l'injection, 30 et 60 minutes après.

— Normalement l'élévation de la cortisolémie est de 100 % du taux de base chez des enfants de moins de 2 ans et de 70 % chez les enfants de plus de 2 ans.

+ Test à la métopirone (SV 4885).

— Ce test, par blocage de la 11 B hydroxylation, explore par mise en jeu du mécanisme de rétro-contrôle, l'étage hypothalamique et hypophysaire.

— La métopirone est administrée par voie orale à la dose de 90 mg/kg/24 H., répartis en 6 prises, les 17 cétostéroïdes et les 17 hydroxystéroïdes urinaires sont dosés la veille (J — 1) le jour (J) et le lendemain (J + 1) de l'administration de la métopirone.

— La réponse normale consiste en une élévation du chiffre de base des 17 hydroxystéroïdes urinaires au moins égale à 100 % du chiffre de base.

+ Test à la lysine vaso-pressine (LVP).

— Ce test, par blocage de la 11-B-hydroxylation, explore, par propriétés CRF like de la vaso-pressine, l'étage hypophysaire.

— La LVP est administrée par voie I.M. à la dose de 6 UP/m2; la cortisolémie est dosée immédiatement avant l'injection, à la 30e et à la 60e minute.

— Normalement l'élévation de la cortisolémie est d'au moins 80 % (97).

+ Test aux pyrogènes bactériens.

— Ce test explore la sensibilité de l'hypothalamus à d'autres stress que l'hypoglycémie.

— Il comporte l'administration de pyrogènes bactériens (propidon ou pyrogen) par voie intra-musculaire, la cortisolémie est dosée 3 H. avant, 1 H et 3 H après l'injection.

— La réponse normale consiste en une élévation de la cortisolémie au moins égale à 100 % du chiffre de base.

Ces différents tests permettent une exploration complète de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

— Etage surrénalien : test au Synacthen.

— Etage hypothalamo-hypophysaire : test à la métopirone.

— Etage hypophysaire : test à la lysine vaso-pressine.

— Etage hypothalamique : test à l'insuline ou test aux pyrogènes.

c) *Test au Tolbutamide.*

L'étude de la sécrétion insulinique est appréciée par le test au Tolbutamide : le tolbutamide est administré par voie intra-veineuse à la dose de 20 mg/kg; la glycémie est déterminée aux temps 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180; l'insuline est dosée aux temps 0, 2, 5, 10, 15, 60.

2. *LES METHODES DE DOSAGE*

— Le dosage de la glycémie est effectué selon la méthode de SOMOGYI et NELSON, les 11 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques non conjugués (cortisol) sont dosés par une méthode fluorométrique mise au point par le Dr BAYARD (9). L'HGH est dosée par la méthode radio-immunologique avec double anticorps qui est effectuée dans le service; l'insuline est dosée par la méthode radio-immunologique avec double anticorps; le dosage de l'AVM (les urines étant recueillies à l'abri de la lumière, sur acide chlorhydrique et conservées au froid) est effectuée par chromatographie.

3. *LES RESULTATS* (Tableau 5)

— L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline a été dans l'ensemble, bien tolérée sur le plan clinique, puisque dans deux cas seulement cette épreuve a occasionné un malaise important ayant nécessité l'injection de sérum glucosé hypertonique; cette bonne tolérance

clinique peut paraître paradoxale chez des enfants suspects d'un déficit des mécanismes hormonaux hyperglycémiants, mais l'absence même des signes cliniques habituels d'une hypoglycémie (pâleur, sueurs, tachycardie) représente pour certains auteurs, notamment TIETZE, un indice en faveur de l'absence de réponse médullo-surrénalienne : il constate en effet, chez 7 enfants présentant une hypoglycémie avec absence de réponse médullo-surrénalienne, l'absence de signes cliniques (pâleur, sueurs) au moment de l'hypoglcémie par opposition à des enfants témoins ou à ceux présentant une hypoglycémie d'une autre origine.

— La glycémie : le taux de glycémie de base est comparable dans les deux groupes puisque la glycémie moyenne est de 0,93 ∓ 0,07 g/l; la chute glycémique est plus importante chez les enfants ayant présenté un accident hypoglycémique (0,37 ∓ 0,08) que chez les enfants témoins (0,56 ∓ 0,10) mais la différence n'est pas significative; l'indice de récupération glycémique est également plus bas chez l'enfant « malade » (143 ∓ 17) que chez le témoin (172 ∓ 18).

— Le cortisol : alors que le taux de base est le même dans les deux groupes d'enfants (témoin 20,2 ∓ 7 gammas/100 ml; malade 20,4 ∓ 7 gammas/100 ml) la variation du cortisol au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline est nettement différente. En effet l'amplitude de la réponse est beaucoup plus basse (6,8 ∓ gammas/ 100 ml) chez l'enfant « malade » que chez le témoin (23,3 ∓ 7 gammas/100 ml). Cette première constatation est plus en faveur d'un trouble fonctionnel de la régulation que d'un déficit permanent.

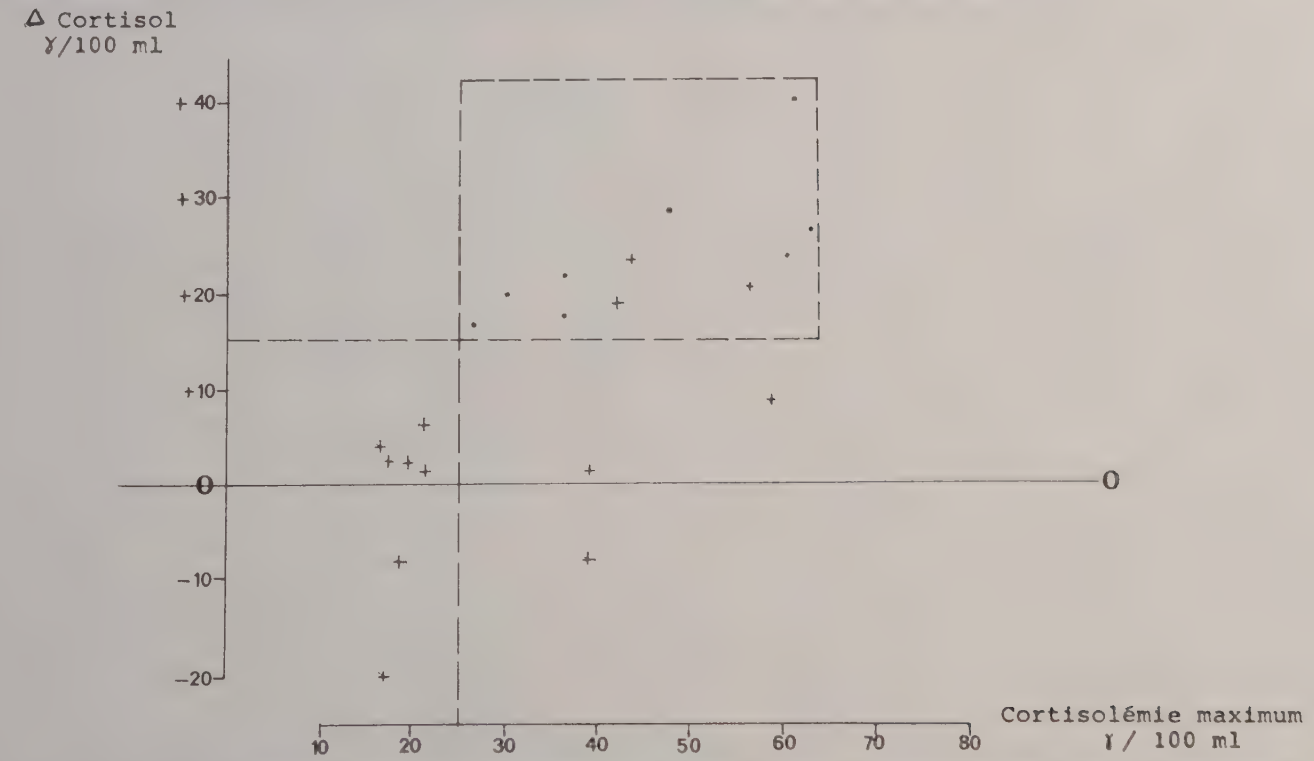
— L'AVM : chez 9 enfants on constate une absence d'élévation du taux de l'AVM au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline (obs. n° 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13) dans une observation (obs. n° 1) la réponse est très faible. Dans deux observations (obs. n° 4, 12), l'absence de réponse médullo-surrénalienne est isolée; dans deux observations (obs. n° 11, 14) la réponse médullo-surrénalienne semble satisfaisante alors qu'il existe un déficit de la réponse cortico-surrénalienne.

EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE A L'INSULINE (Tableau 5)

OBS.	GLYCEMIE g/L			CORTISOL γ/100 ml			A.V.M. mg/D	
	Base	Min.	I.R.	Base	Max.	Ampl.	— 3 — oh	o + 3h
1	0,90	0,40	—	37	38	+ 1	0,07	0,08
2	1	0,35	165	20	28	+ 8	0,75	0,48
3	1,05	0,50	128	25	18	— 7	0,60	0,14
4	1	0,30	125	20	44	+ 24	0,30	0,20
5	0,95	0,25	100	15	17	+ 2		
6	1	0,38	110	12	16	+ 4		
7	0,85	0,40	181	17	19	+ 2	3,35	2,1
8	0,90	0,30	161				0,83	0,60
9	0,95	0,30	194	15	21	+ 6	0,34	0,19
10	0,85	0,28	127	25	46	+ 21	0,60	0,40
11	0,82	0,52	135	20	21	+ 1	1,1	1,9
12	1	0,35	165	24	43	+ 19	0,60	0,60
13	0,90	0,50	163	16	15	+ 1	0,90	0,27
14	0,85	0,35	123	20	29	+ 9	0,27	0,48
moyenne	0,93 ∓ 0,07	0,37 ∓ 0,08	143 ∓ 17	20,4 ∓ 7	27,3 ∓ 7	6,8 ∓	0,81	0,57
TEMOINS moyenne	0,93 ∓ 0,09	0,56 ∓ 0,10	172 ∓ 18	20,2 ∓ 7	42,2 ∓ 8	23,3 ∓ 7	0,97	

COMPARAISON DES VARIATIONS DE LA GLYCEMIE, DU CORTISOL ET DE L'ELIMINATION URINAIRE DES CATECHOLAMINES PAR RAPPORT AUX TEMOINS (Enfants présentant un R.S.P. idiopathique)

VARIATIONS DE LA CORTISOLÉMIE
AU COURS DE L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE A L'INSULINE (Schéma 13)



Comparaison des réponses du sujet normal (point) et du malade (croix). Le quadrilatère en pointillé représente la zone de variation normale.

COMMENTAIRES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le problème des déficits endocriniens découverts au cours de l'exploration fonctionnelle de certaines hypoglycémies de l'enfant, reste à l'heure actuelle, limité au déficit de la sécrétion adrénalinique, de la sécrétion coritcosurrénalienne et de la sécrétion de l'hormone de croissance.

En effet le dosage du glucagon dont le rôle dans la lutte contre l'hypoglycémie est capital, bien que techniquement au point, n'est pas encore pratiqué de manière courante et nous n'avons pas connaissance d'observation faisant état d'un tel déficit. Un tel mécanisme est cependant possible puisque dans deux observations d'hypoglycémie « idiopathique » de MACQUARRIE (93) l'exploration chirurgicale du pancréas a permis de noter l'extrême rareté des cellules alpha des îlots de langhérans.

1. — *LES DEFICITS ISOLES*

Les déficits isolés de la sécrétion adrénalinique, de la sécrétion cortisurrénalienne ou de l'hormone de croissance sont rares.

a) *Déficit de la sécrétion adrénalinique.*

— La médullosurrénale, dont l'action se combine avec celle de tout le système sympathique, joue un rôle important dans l'hypoglycémie par l'intermédiaire des catécholamines adrénaline et noradrénaline (17). Elle sécrète surtout de l'adrénaline à action essentielle-

ment métabolique, tandis que la noradrénaline est le principal médiateur des fibres nerveuses sympathiques.

Le système adrénalino-sécréteur comprend des centres (cortical, hypothalamique, bulbaire, médullaire) une voie efférente qui emprunte le tractus intermédio-latéralis de la moëlle, gagne les racines des splanchniques dont les émergences s'étagent de D4 à D12; les fibres des spanchniques traversent sans s'y arrêter le ganglion rachidien et ont leurs synapses dans la médullo-surrénale; de ces deux nerfs terminaux, excito-sécrétoires, c'est le grand splanchnique qui est le plus important. L'hypoglycémie représente un des facteurs les plus efficaces de la mise en jeu du système adrénalino-sécréteur (34, 38).

— L'action hyperglycémiante de l'adrénaline est liée à une glycogénolyse hépatique : elle active l'adenyl cyclase et permet la formation au sein des mitochondries de 3' 5' AMP à partir de l'ATP qui active lui-même la phosphokinase par phosphorylation; la phosphokinase active la phosphorylase b en phosphorylase a : celle-ci agit à son tour sur le glycogène hépatique pour libérer du glucose par l'intermédiaire du glucose — 1 — P puis du glucose — 6 — P. Selon DICKMANN, comme l'ont montré les épreuves isotopiques, l'adrénaline diminurait la pénétration cellulaire du glucose.

— La mise en évidence par BROBERGER et ZETTERSTROM (15-16), d'un défaut de la sécrétion adrénalique au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, constitue une date importante dans l'histoire des hypoglycémies « idiopathiques » de l'enfant : « chez 7 enfants présentant une hypoglycémie idiopathique le pourcentage d'élévation de l'excrétion urinaire des catécholamines est, lors du test à l'insuline, beaucoup plus faible (28 à 130 %) que chez des enfants normaux (430 à 2 300 %).

D'autres observations de déficit isolé de la sécrétion adrénalique ont été signalées plus récemment :

— SIZONENKO et Coll. (113) signalent, chez 8 enfants âgés de 6 ans 5/12 à 8 ans et présentant une hypoglycémie idiopathique, une absence, au cours du test au 2-deoxy-glucose, des signes cliniques témoignant d'une sécrétion adrénalique, l'absence de remontée glycémique et l'absence d'augmentation de l'activité renine plasmatique (le 2-deoxy-glucose provoque dans la cellule l'analogue d'une glucopénie: en réponse à cette glucopénie on observe chez le sujet présentant une glande médullo-surrénale et un système nerveux autonome

intacts, une augmentation nette de l'excrétion urinaire de l'adrénaline ainsi qu'une augmentation de la glycémie et de l'activité rénine plasmatique).

— Mc CHESNEY GOODALL (52) qui a étudié la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline chez 7 enfants ayant présenté des accidents hypoglycémiques, constate une diminution de l'excrétion urinaire d'adrénaline mais une élimination normale de noradrénaline.

Dans ces observations cependant, l'étude de la sécrétion cortico-surrénalienne n'est pas signalée et il est donc difficile de conclure à un déficit isolé.

— TIETZE et Coll. (123) dans une série de 8 enfants présentant une hypoglycémie idiopathique, signalent que dans deux cas le déficit de la sécrétion adrénalinique est isolé, les réponses du cortisol et de l'HGH à l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline étant normales.

— Dans 3 de nos observations (obs. n° 4, 10 et 12) le déficit en AVM est isolé :
N° 4 : AVM : 0,30 — 0,20 mg/diurèse; cortisolémie + 24 gammas
N° 10 : AVM : 0,60 — 0,40 mg/diurèse; cortisolémie + 21 gammas
N° 12 : AVM : 0,60 — 0,60 dg/diurèse; cortisolémie + 19 gammas

— L'ensemble de ces observations pose donc le problème de savoir si dans le cadre des hypoglycémies de l'enfant, peut être individualisé un groupe de malades qui présenterait une atteinte *spécifique* du système adrénalino-sécréteur; si cette notion de déficit de la sécrétion adrénalinique paraît devoir être admise, le mécanisme de ce déficit reste discuté :

— Pour Mc CHESNEY GOODALL (52) ce trouble est lié à une atteinte primitive de la glande médullo-surrénale et non à une atteinte de tout le système adrénalino-sécréteur puisque d'une part ces malades ne présentent aucun signe clinique témoignant d'une non mise en jeu de leur système sympathique (pâleur, fixité du rythme cardiaque...) et que d'autre part et surtout il constate une diminution isolée de la sécrétion adrénalinique et un taux normal de noradrénaline.

Dès lors, pour expliquer ce déficit dissocié, on doit envisager soit l'hypothèse d'une accélération du catabolisme de l'adrénaline (hypothèse peu probable contredite par les taux bas d'AVM constatés) soit surtout l'hypothèse d'une diminution de synthèse de l'adrénaline qui est, pour cet auteur, l'explication la plus « raisonnable » de la

pathogénie des hypoglycémies spontanées de l'enfant. Ce trouble de la synthèse s'expliquerait non par un blocage enzymatique ou par un déficit du précurseur, mais par la persistance de l'immaturité médullo-surrénalienne foetale.

On doit cependant remarquer que les constatations de Mc CHESNEY GOODALL sont basées sur une étude statique de l'élimination urinaire des catécholamines et ne sauraient être comparées aux perturbations dynamiques notées lors d'une épreuve aussi peu physiologique qu'une hypoglycémie provoquée à l'insuline.

— Pour SIZONENKO (113) les résultats du test au 2-deoxyglucose sont aussi bien en faveur d'une atteinte médullo-surrénalienne que d'un blocage de la voie nerveuse efférente ou qu'une atteinte du système adrénalino-sécréteur dans son ensemble.

— Pour TIETZE (123), ces enfants présentant un déficit de la sécrétion adrénalinique, ne présentent au cours de l'hypoglycémie aucun signe clinique habituel de la mise en jeu du système sympathique (pâleur, tachycardie, sueurs).

— La constatation la plus importante est cependant la normalité de l'élimination urinaire de base des catécholamines qui est comparable chez les enfants témoins et chez ceux ayant présenté des accidents hypoglycémiques : dans nos observations la moyenne de l'excrétion urinaire d'AVM de base est pour les témoins de 0,97 mg/D et pour les malades de 0.80 mg/D; de même TIETZE (123) signale une excrétion urinaire des catécholamines analogue en moyenne chez le malade (0,04 ug/mg creat) et chez le témoin (0,04 ug/mg creat).

Il semble donc exister effectivement chez ces enfants un trouble dynamique, un défaut de mise en jeu du système adrénalinosécréteur; c'est pourquoi un tel déficit ne saurait être considéré isolément mais doit être replacé dans le contexte d'une exploration hormonale complète.

b) *Déficit de la sécrétion cortico-surrénalienne.*

— La réponse corticosurrénalienne à l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, appréciée par les variations du cortisol ou de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes, s'intègre dans un ensemble fonctionnel, l'ensemble hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes se fait comme le rappelle BAYARD (9), très probablement selon le modèle de YATES : les trois éléments fondamentaux de ce modèle sont l'hypothalamus, l'hypophyse, le corttex surrénal; entre ces trois formations existent deux traits d'union, le corticoreleasesing factor (CRF) et l'adréno-cortico-trophin hormon (ACTH); le principal produit de la sécrétion cortico-surrénalienne est le cortisol.

Le stress dû à l'hypoglycémie provoque la libération de CRF qui entraîne la décharge hypophysaire d'ACTH qui stimule le cortex surrénal et augmente la sécrétion du cortisol; cette sécrétion atteint son maximum à la 60e minute (son action est donc retardée par rapport à la mise en jeu de la sécrétion adrénalinique) et par le mécanisme de rétro contrôle exerce un effet inhibiteur sur la libération du CRF.

— La possibilité d'une insuffisance de la réponse corticosurrénalienne dans certaines hypoglycémies de l'enfant est une notion connue depuis longtemps (JAUDON - MACQUARRIE) et le mécanisme généralement invoqué était celui d'une insuffisance fonctionnelle du couple hypophysosurrénalien (CHAPTAL) (21) dont l'évolution est généralement régressive; les progrès de l'exploration hormonale ont permis de préciser cette atteinte.

— Les observations de déficit isolé de la réponse corticosurrénalienne à l'hypoglycémie à l'insuline sont rares, surtout celles qui ont fait l'objet d'une exploration hormonale complète.

— MALCOME M. MARTIN et ARLINE L.A. MARTIN (87) dans une étude récente rapportent l'observation de trois enfants qui présentent au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline une absence d'élévation du cortisol plasmatique, mais une élimination normale de l'hormone de croissance et une augmentation normale de l'élimination urinaire des catécholamines.

— Dans deux de nos observations (obs. n° 11 et 14) le déficit en cortisol semble isolé :

+ *Obs. n° 11* : au cours du test à l'insuline la cortisolémie ne s'élève pratiquement pas (20 gammas - 21 gammas) par contre le taux d'AVM passe de 1,1 à 1,9 mg/D (soit une augmentation de + 70 %) et l'hormone de croissance s'élève à 8,3 ng/ml.

+ *Obs. n° 14* : la cortisolémie s'élève faiblement (20 gammas - 29 gammas) par contre le taux d'AVM passe de 0,27 mg/D à 0,48 mg/D (soit une élévation de + 85 %).

— Le mécanisme de cette absence de réponse cortico-surrénalienne notée lors du test à l'insuline chez ces enfants présentant des épisodes hypoglycémiques, peut être actuellement bien précisé grâce aux différents tests d'exploration de chaque « étage » de l'ensemble hypothalamo-hypophyso-surrénalien et au dosage de l'ACTH.

Nos deux observations ont pu faire l'objet d'une étude détaillée dont les résultats sont résumés dans le tableau n° 6.

—Il ne s'agit pas d'un trouble du récepteur (c'est-à-dire de la corticosurrénale) puisque le taux de base des 17 hydroxy (obs. n° 11) ou la réponse au test au synacthène (obs. n° 14) sont normaux.

— La négativité (obs. n° 14) où la faible réponse (obs. n° 11) du test à la métopirone permettent d'affirmer l'absence de réponse du mécanisme de rétrocontrôle, d'origine hypothalamique ou hypophysaire.

— La réponse normale à la LVP montre que la réserve hypophysaire en ACTH est intacte et qu'il s'agit donc d'une atteinte hypothalamique (ou d'un déficit de la sécrétion du CRF).

— Ce défaut d'activation hypothalamique ou de mise en jeu de la sécrétion de l'ACTH est pour MALCOM M. MARTIN (87) également le mécanisme le plus probable comme le montrent les résultats du dosage de l'ACTH plasmatique dans ses observations : alors que le taux d'ACTH (mesuré par méthode radio-immunologique) n'augmente pas lors de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline il augmente normalement lors du test à la LVP.

Ces hypoglycémies avec déficit de la réponse cortico-surrénalienne semblent bien constituer un exemple typique d'hypoglycémie par trouble de la commande centrale.

c) *Déficit en hormone de croissance.*

— Depuis les premières observations de ROTH et Coll. (103) faisant état d'une élévation du taux d'H.G.H. chez des malades présentant une hypoglycémie liée à une tumeur mésanchymateuse, plusieurs séries de travaux ont essayé d'établir plus précisément le mécanisme de la mise en jeu de la sécrétion d'H.G.H. Si l'effet stimulant de l'hypoglycémie est nettement démontré (GLICK (51), HUNTER (64), FRANTZ (44) que cette hypoglycémie soit provoquée par l'insuline, le fructose en cas d'intolérance au fructose (CORNBLATH, (28) ou l'alcool, le mécanisme exact reste mal connu : la sécrétion d'H.G.H. provoquée par l'abaissement brutal de

la glycémie, suggère la possibilité d'un contrôle de la sécrétion par un mécanisme servo-régulateur sensible aux variations de la glycémie (VINCENT MARKS, (86). Dans les hypoglycémies produites expérimentalement, la possibilité d'une action directe de l'insuline sur la régulation hypothalamique ou les cellules hypophysaires ne peut être cependant exclue (GOODNER (54), TCHROBROUTSKY, (122). Ce centre est du reste capable d'une certaine adaptation à des taux bas de glycémie, puisque chez des malades présentant une hypoglycémie « chronique » par tumeur pancréatique, les taux d'H.G.H., même lorsque les glycémies sont basses, sont comparables à ceux de sujets témoins. (VINCENT MARKS, (86).

Par contre il existe chez eux une relation entre l'apparition de manifestations *cliniques* d'hypoglycémie et l'élévation des taux d'H.G.H.

Pour FRANCHIMONT (43) c'est la réduction de quantité de glucose utilisée par la cellule et non directement l'insuline ni l'hypoglycémie, qui constitue le facteur direct de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance.

GOURMELEN-COMBOURRIEU et BINOUX (55) notent que les taux les plus élevés d'hormone de croissance sont constatés au cours de la chute glycémique la plus intense, accompagnée de signes cliniques.

Il semble donc que se soit plus par un effet de « stress neurogénique » que par les concentrations de la glycémie elle-même que l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline provoque la sécrétion d'H.G.H.

— Différents travaux ont essayé de préciser l'action de l'hormone de croissance dans la régulation de la glycémie, il semble que cette hormone soit successivement hypoglycémiante puis hyperglycémiante.

L'hypoglycémie qui suit immédiatement l'administration d'hormone de croissance chez le rat, est dûe pour MAHLER (83) à une suppression transitoire de la dégradation de l'insuline et donc à une augmentation de l'utilisation cellulaire du glucose; FRHOMANN (47) qui compare les effets de l'hormone de croissance sur la sécrétion insulinique et l'utilisation du glucose chez le sujet normal et chez le sujet présentant un déficit en HGH) constate qu'en réponse à une charge en glucose, la sécrétion d'insuline est 3 fois plus importante chez le sujet normal que chez le sujet présentant un déficit en HGH et que cette même sécrétion est identique après administra-

tion d'HGH par voie intra-veineuse chez les sujets déficients; pour lui les effets de l'HGH sont de deux types : augmentation de la sécrétion insulinique puis effet anti-insuline.

Pour DOAR (31) par contre les taux d'insuline, de glucose et de pyruvate ne changent pas de manière significative dans les deux heures qui suivent l'administration d'H.G.H.

— Les manifestations hypoglycémiques notées au cours des déficits isolés en hormone de croissance seraient relativement fréquentes, comme le rappelle ROYER (105) dans sa revue des différentes observations publiées à ce sujet; elles concernent toutes cependant des déficits en hormone de croissance avec nanisme ou des nanismes avec taux élevés en hormone de croissance (type LARON); il s'agit donc là plus d'altérations permanentes que de troubles fonctionnels.

— Nous n'avons pu retenir qu'une seule observation d'hypoglycémie paraissant liée à un déficit isolé en hormone de croissance, sans nanisme :

BAKER et Coll. (5) rapportent le cas d'un enfant de 9 ans 1/2 présentant des accidents hypoglycémiques depuis l'âge de 11 mois résistant à toute thérapeutique; ils notent après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, une persistance de l'élévation de la concentration insulinique et au cours du jeûne l'absence d'élévation des corps cétoniques, des aminoacides et des AGL plasmatiques. L'administration de glycérol corrige rapidement l'hypoglycémie notée au cours du jeûne. Malgré l'absence de retard statural, le taux de l'hormone de croissance mesuré au cours d'un exercice, d'une hypoglycémie spontanée et du sommeil, reste indétectable; la stimulation par une épreuve séquentielle insuline-arginine entraîne une réponse subnormale (5 ng/ml); l'administration d'H.G.H. corrige tous ces troubles.

La mise en évidence d'un déficit isolé en H.G.H. au cours de l'exploration fonctionnelle d'une hypoglycémie de l'enfant représente donc une notion intéressante qui doit cependant être accueillie avec beaucoup de réserves étant donné les inconnues qui subsistent sur l'action même de cette hormone, sur le plan métabolique et sur la croissance elle-même : des travaux récents (42) ont en effet montré le rôle capital de la somatomédine ou facteur de sulfatation (SF) sur la croissance; la nature exacte de ce facteur, dont le rôle serait de favoriser la captation de sulfate par le cartilage épiphysaire est inconnu; il semble être dépendant de l'H.G.H. puisqu'il est bas

dans les hypopituitarismes, élevé dans l'acromégalie et que l'addition d'H.G.H. à des sujets présentants un déficit en H.G.H. augmente l'activité sulfatasique de leur sérum.

2. *LES DEFICITS ASSOCIES*

« Il semble peut être abusif de vouloir scinder de manière trop stricte les différents systèmes endocriniens hyperglycémiants. »

Les observations de déficits associés, notamment des sécrétions corticosurrénalienne et médullosurrénalienne, sont effectivement plus fréquentes que celles de déficit isolé.

— HUNG et MIGEON (63) en 1968, rapportent le cas d'un déficit associé de la réponse corticosurrénalienne et médullosurrénalienne au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, chez un enfant de 2 ans, présentant une hypoglycémie.

— CHAUSSAIN (23) dans ses 8 observations d'hypoglycémie « idiopathique » avec absence de réponse corticosurrénalienne, signale que la réponse médullosurrénalienne étudiée 5 fois n'est trouvée normale qu'une seule fois.

— TIETZE (123) signale 8 cas d'hypoglycémie avec déficit de la réponse médullosurrénalienne accompagné dans 6 cas d'un défaut de la réponse du cortisol.

— Plus récemment ZURBRUGG et SIDIROPOULOS (131) mettent en évidence chez 3 enfants présentant une hypoglycémie, un défaut de réponse de sécrétion corticosurrénalienne et médullosurrénalienne.

— Dans notre série de 14 cas, le défaut de la réponse corticosurrénalienne est associé à un défaut de la réponse médullosurrénalienne dans 6 observations (obs. n° 1, 2, 3, 7, 9, 13) dans deux cas (obs. n° 5 et 6) la réponse médullosurrénalienne n'a pu être étudiée et dans un cas (obs. n° 8) le cortisol n'a pu être dosé.

L'existence de ces déficits associés pose donc plusieurs problèmes :

— des relations entre les différentes sécrétions.

— d'un mécanisme commun des déficits,
— du mécanisme de cette hypoglycémie.

a) *Les interrelations des sécrétions médullosurrénalienne et corticosurrénalienne sont étroites.*

Elles se font à un double niveau, périphérique et central.

— Au niveau périphérique, il existe de nombreuses preuves des relations entre les deux compartiments surrénaliens : l'adrénaline augmente le taux de production du cortisol et le cortisol augmente la synthèse de l'adrénaline par stimulation de la phenylethanolamine-N-methyl-transferase.

Cependant, ces interrelations n'impliquent pas obligatoirement une interdépendance durant une mise en jeu rapide (TIETZE); ce qui explique la possibilité de déficit isolé de l'une ou l'autre de ces sécrétions. Ainsi, l'augmentation « artificielle » de la cortisolémie (obtenue par stimulation à la L.V.P.) n'entraîne pas d'élévation de l'excrétion urinaire d'adrénaline chez un malade de TIETZE présentant un déficit de la réponse médullosurrénalienne.

Ces deux réponses, corticosurrénalienne et médullosurrénalienne, semblent donc être indépendantes l'une de l'autre au niveau périphérique.

— Au niveau central le système adrénalinosécréteur comme le système régulateur de la sécrétion des glucocorticoïdes paraissent sous la dépendance de l'hypothalamus comme le montrent les observations de déficit de ces deux sécrétions en cas d'atteinte hypothalamique isolée (BAUER, (8), GAILANI, (50).

b) *Il existe plusieurs arguments en faveur d'une atteinte primitive hypothalamique à l'origine de ces déficits endocriniens.*

— Arguments cliniques : l'étude des antécédents périnataux de ces malades permet de retrouver dans près de 3/4 des cas la notion de dysmaturité, ou de souffrance néo-natale, de cyanose, d'état de mort apparente, toutes conditions pouvant entraîner une souffrance cérébrale.

Chez 3 enfants, ayant présenté une hémorragie cérébrale néonatale, ZURBRUGG et SIDIROPOULOS (31) ont mis en évidence un défaut de réponse de la corticosurrénale et de la médullosurrénale à l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline dès la naissance, puis à 6 mois, un an et un an 1/2; pour ces auteurs l'origine hypothalamique de l'atteinte est très probable (cette atteinte pouvant du reste être transitoire ou définitive).

— Argumens biologiques : L'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est en faveur d'une atteinte « haute ». (Tableau 6).

EXPLORATION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIENNE
(Tableau 6)

OBS.	TEST A L'INSULINE		TEST A LA METOPIRONE			TEST A LA L.V.P.		TEST AU SYNACTHEN	
	Cortisolémie (ug/100 ml)		17 OHCS urinaires (mg/24 H.)			Cortisolémie (ug/100 ml)		Cortisolémie (ug/100 ml)	
	Max.	Ampl.	J-1	J	J-1	Max.	Ampl.	Max.	Ampl.
2	28	+ 8				50	+ 13		
3	18	— 7				58	+ 27		
5	17	+ 2	0,6	0,9	0,7	53	+ 14		
6	16	+ 4	0,1	0,7	0,5	21	+ 12		
9	21	+ 6				45	+ 30	49	+ 34
10	46	+ 21				54	+ 44	38	+ 20
11	21	+ 1	0,18	1,4	0,73	60	+ 38		
13	15	— 1	1,1	1,2	2	45	+ 16	40	+ 27
14	29	+ 9	0,45	0,54	0,80	30	+ 13	51	+ 24

Résultats de l'exploration hypothalamo-hypophyso-surrénalienne chez les enfants présentant un défaut de réponse cortico-surrénalienne ou médullo-surrénalienne à l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline.

— Nous avons pu réaliser cette exploration complète chez 5 de nos malades (obs. n° 5, 6, 11, 13, 14) par ailleurs un test à la L.V.P. a pu être effectué chez 4 malades présentant un déficit de la réponse du cortisol (obs. n° 2, 3, 9, 10); les résultats de ces explorations sont résumés dans le tableau 6. Elle montre dans tous les cas une élévation nette de la cortisolémie lors du test à la L.V.P., montrant ainsi l'intégrité de la réserve hypophysaire en A.C.T.H. et permettant de localiser l'atteinte au niveau hypothalamique.

— De même MALCOM M. MARTIN (87) signale dans ses observations d'hypoglycémie avec défaut de la réponse du cortisol, un taux bas d'A.C.T.H. plasmatique au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, mais un taux normal d'A.C.T.H. au cours du test à la L.V.P.

— Chez les 8 malades de TIETZE (123) présentant un défaut de réponse médullosurrénalienne, l'exploration hypothalamo-hypophyso-surrénalienne est également en faveur d'une atteinte hypothalamique.

— Enfin, la possibilité de déficit associé de la réponse de l'H.G.H. avec un déficit de la réponse médullosurrénalienne ou corticosurrénalienne représente un autre argument en faveur de cette atteinte hypothalamique. Pour NAKAGAWA (89), il est probable que la mise en jeu de la sécrétion d'A.C.T.H. et d'H.G.H. au cours du test à l'insuline se fasse par l'intermédiaire d'un même centre, hypothalamique.

Il semble donc bien exister, chez certains enfants présentant une histoire clinique d'hypoglycémie « spontanée », un défaut de sensiblité des centres de commande aux variations de la glycémie. Ce défaut paraît acquit, comme tendrait à le prouver la fréquence des antécédents de souffrance cérébrale chez ces enfants. Il serait intéressant de savoir si ces centres sont insensibles uniquement à l'hypoglycémie ou à d'autres stress. Dans une seule de nos observations, nous avons réalisé un test aux pyrogènes bactériens (obs. n° 11) : L'élévation franche de la cortisolémie notée au cours de cette épreuve (20 gammas - 56 gammas) plaiderait en faveur d'un défaut de sensibilité limité donc à certains stress comme l'hypoglycémie, mais il est difficile de conclure sur une seule observation.

Quant à l'étiologie de cette éventuelle atteinte centrale, elle reste pour l'instant mystérieuse; il est possible qu'il s'agisse d'hémorragies liées à l'anoxie néo-natale soit patentes, comme dans les obser-

vations de ZURBRUGG, soit latentes chez les enfants n'ayant pas présenté apparemment de souffrance néo-natale.

c) *Le mécanisme de l'hypoglycémie reste mal connu.*

Les accidents hypoglycémiques sont relativement rares en cas de maladie d'ADDISON, ou d'hyperplasie congénitale des surrénales (qui s'accompagne d'un taux de cortisol très bas) ou en cas de nanisme hypophysaire. On s'explique mal la fréquence des accidents hypoglycémiques notés chez ces enfants qui présentent des taux de base de cortisol et d'adrénaline normaux.

Peut-on considérer que le déficit doit intéresser au moins deux sinon trois sécrétions pour que l'hypoglycémie se manifeste, encore qu'il n'y ait pas de corrélation biologique nette entre l'importance de la chute glycémique et le degré du déficit hormonal, ou doit-on penser que ces déficits hormonaux jouent un rôle indirect par leur effet sur la sécrétion d'insuline puisque tant l'adrénaline que l'hormone de croissance ont une action anti-insuline ?

RELATIONS ENTRE LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES AVEC CETOSE ET LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES AVEC DEFICIT ENDOCRINIEN

Le problème des rapports de l'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose et de l'hypoglycémie fonctionnelle avec déficit endocrinien est posé par la possibilité d'association, chez un même malade, des critères diagnostiques, de ces « deux variétés » d'hypoglycémie. Plusieurs observations en témoignent :

— TIETZE (123) signale dans 10 observations d'H.F.C., une abesnce d'élévation des catécholamines urinaires et du cortisol plasmatique au cours de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline.

— ROE et KOGUT (98) rapportent l'observation d'une enfant de 7 ans présentant un hypopituitarisme, une hypoglycémie avec cétose typique lors de l'épreuve du régime cétogène.

— JOHNSONGAUGH, MENKINS, et SOTOS (69) ont noté un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance et du cortisol lors du test à l'insuline chez deux garçons âgés de 2 ans et 5 ans 1/2 présentant un tableau d'H.F.C.

— On peut en rapprocher également, quoiqu'il ne s'agisse pas d'un déficit fonctionnel mais d'une atteinte permanente, l'observation de SOVIK (115) concernant un garçon de 4 ans chez lequel le tableau d'hypoglycémie avec cétose a permis de mettre en évidence une maladie d'ADDISON.

— Nous avons, dans certaines de nos observations, réalisé une étude comparative des résultats du régime cétogène chez les enfants catalogués comme présentant une hypoglycémie avec déficit endocrinien et des résultats de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline chez les enfants considérés comme présentant une H.F.C.

1. *Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline avec dosage endocrinien chez des enfants présentant une H.F.C.* (Tableau 7).

Si dans l'ensemble, cette épreuve est très bien tolérée sur le plan clinique, on constate qu'elle permet de mettre en évidence dans deux cas (obs. n° 4 et 5) une absence d'élévation du taux des catacholamines urinaires et dans un cas (obs. n° 6) un double déficit de la sécrétion du cortisol et de l'élimination des catécholamines urinaires; dans une observation (obs. n° 2) on peut noter une absence d'élévation des 17 céto et des 17 hydroxystéroïdes urinaires, mais la sécrétion médullo-surrénalienne n'a pu être étudiée; par contre, dans une observation (obs. n° 3) la réponse du cortisol plasmatique et des catécholamines urinaires semble satisfaisante.

2) *Epreuve du régime cétogène chez les enfants présentant une hypoglycémie avec déficit endocrinien.* (Tableau 8).

OBS.	GLYCEMIE 9/L		GLUCAGON 9/L		ACETONURIE
	Base	Min.	Base	Max.	Apparition en H
2	0,85	0,65			
4	1,20	0,60	0,95	1,75	18
5	0,90	0,50			18
8	0,82	0,56	0,88	1,58	24
9	0,92	0,32	0,95	1,35	12
10	1	0,82	1,15	1,85	
11	0,88	0,28	0,95	1,55	
14	0,80	0,50	0,95	0,75	24

EPREUVE DU REGIME CETOGENE
CHEZ LES ENFANTS PRESENTANT UN DEFICIT
DE LA SECRETION CORTISOSURRENALIENNE
ET/OU MEDULLOSURRENALIENNE
AU COURS DE L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE A L'INSULINE

EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE A L'INSULINE,
CHEZ LES ENFANTS PRESENTANT UNE EPREUVE
DE REGIME CITOGENE POSITIVE
(Tableau 7)

OBS.	GLYCEMIE g/L		CORTISOL (ug/100 ml)			A.V.M. (mg/D)	
	Base	Min.	Base	Max.	Ampl.	— 3 — 0h	0 — 3 h
1	0,75	0,35	17 céto				
2	0,95	0,55	0,3	1,4			
3	0,85	0,60	32	62	+ 30	0(07	0,18
4	1,15	0,85	37		+ 27	0,22	0,12
5	0,90	0,50				0,7	0,6
6	1,05	0,55	16	15	— 1	0,9	0,27

Cette épreuve a été réalisée chez 8 malades, nous ne l'avons trouvé positive que dans un cas (obs. n° 14); par contre dans tous les autres cas cette épreuve est bien tolérée et le test au glaucagon entraîne une remontée glycémique satisfaisante. On peut noter également que le déficit endocrinien noté lors du test à l'insuline chez certains de ces enfants peut ne pas être extériorisé lors de l'épreuve du régime cétogène : ainsi dans l'observation n° 9, le déficit en sécrétion du cortisol au cours du test à l'insuline, la cortisolémie s'élève de 18 à 33 gammas lors de l'épreuve du régime cétogène.

Ces observations nous conduisent à faire quelques remarques concernant l'interprétation de ces résultats et la validité d'une séparation stricte de ces deux variétés d'hypoglycémie.

1) *Comment interpréter ces résultats ?*

Si pour SOVIK (115), la constatation d'une élévation des corps cétoniques plasmatiques, des A.G.L. au cours d'une maladie d'ADDISON n'est que la conséquence de l'hypoglycémie provoquée par l'absence des glucocorticoïdes, il est plus difficile d'expliquer ce processus au cours des déficits endocriniens d'origine centrale.

En effet cette élévation des A.G.L. et des corps cétoniques plasmatiques est le témoin d'une augmentation de la lipolyse; cette lipolyse est sous la dépendance directe de différents facteurs hormonaux comme d'adrénaline, l'A.C.T.H., le glucagon, et le facteur lipomobilisateur, qui agissent tous par une activation de la triglycéride lipase. Il semble donc à priori paradoxal de constater chez un même malade à la fois des signes de lipolyse accrue et un déficit de certains de ces facteurs lipolytiques, ceci est particulièrement net pour les hypoglycémies cétogènes observées au cours d'une insuffisance hypophysaire :

— Pour ROE et KOGUT (98) la cétose observée dans ces cas serait dûe à une diminution de la sécrétion d'insuline dont l'action anticétogène est puissante; ils en veulent pour preuve, la survenue d'un diabète acidocétosique chez une enfant de 6 ans, présentant une insuffisance hypophysaire avec hypoglycémie et traitée par le diazoxide (qui diminuerait la sécrétion d'insuline).

— Mais il est possible également d'envisager le rôle éventuel du facteur lipomobilisateur d'origine hypophysaire; différentes substances à action lipomobilisatrice ont été extraites soit de l'hypophyse : bêta et gamma L P H (11), L.M.F. (TRYSGSTADT) 124), substance H

(RUDMAN) (106) peptides 1 et 2, (ASTWOOD, FRIESEN (2) soit des urines : F.M.S. (CHALMERS et KEERWICK (19), F.M.S. 1 A et 1 B (STEVENSON, (117).

Si la réalité d'une substance hypophysaire à action adipokinétique ne semble plus faire de doute, l'individualité de ce principe lipomobilisateur prête davantage à discussion. Les rapports de cette substance adipokinétique avec l'H.G.H. dont l'action lipomobilisatrice est connue, ont été étudiés par TRYSGSTADT (124) pour qui l'H.G.H. et la F.L.M. ont des effets adipokinétiques qui relèveraient de mécanismes différents, et ne sont pas également sensibles aux taux du glucose sanguin : ces faits suggèrent donc l'indépendance des deux molécules; et donc la possibilité de déficits dissociés de la mise en jeu de leur sécrétion. L'étude de ce facteur lipomobilisateur chez des enfants présentant une hypoglycémie fonctionnelle semble constituer une voie de recherche intéressante pour l'avenir.

2) *Une séparation entre ces deux variétés d'hypoglycémie fonctionnelle de l'enfant est-elle justifiée ?*

Comme nous l'avons vu, il existe en effet de nombreux points communs, cliniques, biologiques, évolutifs.

— Cliniques : l'âge de survenue, la fréquence des antécédents de souffrance péri-natale, la répartition masculine, sont les trois caractéristiques étiologiques communes de ces deux groupes. Elles les séparent nettement d'une autre variété d'hypoglycémie fonctionnelle, l'hypoglycémie avec hyperinsulinisme, rencontré notamment au cours de l'intolérance à la leucine, et qui est du reste beaucoup plus rare. L'allure clinique générale faite d'accidents hypoglycémiques matinaux, récurrents, est la même quoique de gravité plus marquée semble-t-il en cas de déficit endocrinien.

— Biologiques : l'association des critères de diagnostic d'H.F.C. et d'hypoglycémie avec déficit endocrinien chez le même malade, met encore mieux en évidence cette corrélation.

— Evolutifs : ces accidents hypoglycémiques sont caractérisés dans les deux cas, par une régression spontanée au cours de la deuxième enfance, vers 7-8 ans. On s'explique mal du reste le caractère spontanément régressifs de ces accidents :

— Est-ce parce qu'ils sont les témoins d'une simple « immaturité fonctionnelle » de la régulation glucidique, mais on comprend mal alors cet intervalle libre d'au moins un an qui les sépare de la naissance ?

— Est-ce parce qu'avec la croissance il y a une augmentation du pool des précurseurs du glucose ou

— Une meilleure possibilité d'utilisation par le cerveau au fur et à mesure de la croissance, des substrats de remplacement du glucose comme le bêta hydroxy butyrate ce qui pourrait rendre compte de cette amélioration progressive de la mauvaise tolérance au jeûne glucidique qu'ont ces enfants ?

On manque encore de recul pour juger du mécanisme exact de cette amélioration, mais il nous paraît intéressant de repratiquer chez ces enfants, vers 7-8 ans,une nouvelle exploration de leur régulation glucidique, hormonale et métabolique.

TRAITEMENT

Si le pronostic vital n'est pratiquement jamais mis en jeu dans les hypoglycémies fonctionnelles de l'enfant (74) le pronostic cérébral l'est toujours, ce qui justifie la mise en œuvre d'un traitement et une surveillance régulière.

Ce traitement est basé sur la nécessité de prévention des accidents hypoglycémiques, du fait de l'impossibilité qu'ont ces enfants de supporter un jeûne prolongé.

Différentes méthodes peuvent être utilisées, dont certaines ne sont pas dépourvues d'inconvénients et dont quelques-unes semblent hors de proportion avec le risque encouru :

— *Les mesures diététiques* : C'est-à-dire la multiplication des prises alimentaires riches en glucides, représentent la mesure de base; elles suffisent bien souvent à prévenir tout nouvel accident hypoglycémique.

— *Le traitement médicamentaux* fait appel à l'action hyperglycémiante de certaines substances :

— Le zinc glucagon : l'utilisation d'un glucagon à longue durée d'action proposée par ULSTROM a été faite pour la première fois par SOKOL et SARCION chez un malade présentant une hypoglycémie secondaire àun trouble du stockage hépatique du glycogène. Son effet consisterait en une limitation du taux de transformation du glucose en glycogène hépatique. Il a été utilisé avec succès dans le traitement de l'hypoglycémie idiopathique de l'enfant par KUSHNER

et Coll. (76) et ROSENBLOOM et Coll. (101) selon le même schéma : 2,5 à 5 mg par jour par voie intra-musculaire après les repas.

— Le diazoxide (3 méthyl-7-chlore-1-2,4 benzothiadiazine-1, 1 dioxide). L'effet bénéfique du diazoxide dans les hypoglycémies de l'enfant a été rapporté pour la première fois par DRASH et WOLFF (33) en 1964 et confirmé depuis par de nombreux travaux (2). Le mécanisme exact de son action est mal connu quoiqu'il semble agir par suppression de la sécrétion insulinique (EHRLICH) (35) ce qui le rend particulièrement intéressant dans les hypoglycémies fonctionnelles avec hyperinsulinisme. La dose quotidienne nécessaire variable en fonction de la réponse glycémique semble être de 10 à 15 mg/kg et par jour donnés par voie orale en deux fois. Ce traitement n'est cependant pas dépourvu d'inconvénients, certains mineurs (vomissements, développement du système pileux) d'autres majeurs (notamment un diabète); la décompensation fatale d'un diabète provoqué par le diazoxide a été rapporté par EHRLICH et MARTIN (35). Ces risques justifient donc une surveillance soigneuse de l'état clinique, de la glycémie, de la glycosurie et doivent faire poser son indication en cas d'antécédents diabétiques familiaux.

— L'hormonothérapie est certainement la thérapeutique la plus efficace de ces hypoglycémies fonctionnelles. Si l'adrénaline ou l'A.C.T.H. retard ne sont plus guère employées, l'hydrocortisone représente l'arme thérapeutique essentielle. Les glucocorticoïdes, en plus de leur action sur la glyconéogénèse, augmentent en effet la tolérance cérébrale àl' hypoglycémie probablement par un effet direct sur le métabolisme glucidique intra-neuronal. La dose quotidienne administrée est variable, selon les résultats obtenus, mais est en moyenne de 10 mg par jour. Ce traitement nécessite une surveillance régulière de l'état clinique, du développement staturo-pondéral, de la maturation osseuse.

L'utilisation d'extrait purifié d'H.G.H. représente une possibilité thérapeutique supplémentaire, notamment en cas de résistance au traitement par la corticothérapie, comme le signale SOYKA (116).

— *Le traitement chirurgical* de certaines variétés d'hypoglycémies fonctionnelles ne saurait être qu'une thérapeutique d'exception, limitée aux formes sévères, avec accidents neurologiques à répétitions, résistants aux autres mesures thérapeutiques (4).

Pour STOKES et Coll. (120) la difficulté de pouvoir faire parfois la distinction entre hypoglycémie idiopathique et hypogly-

cémie par hyperinsulinisme, justifie, en cas d'échecs de la corticothérapie, la pancréatectomie subtotale; pour HAMILTON et Coll. (59) cette intervention serait mieux supportée chez l'enfant que chez l'adulte et dans une série de 12 cas, il note un seul décès per-opératoire, une hyperglycémie post-opératoire transitoire, mais jamais de diabète permanent ni d'insuffisance ou de fistule pancréatique.

Cette méthode radicale semble cependant excessive, étant donné les bons résultats apportés dans le traitement des hypoglycémies avec hyperinsulinisme par la STREPTOZOTOCINE, antibiotique extrait de Streptomyces acromogènes, qui paraît inhiber, à faiblees doses, la biosynthèse de l'insuline et provoquer, à fortes doses une nécrose élective des cellules bêta de langherans.

Notre traitement a été uniquement basé sur des mesures diététiques associées ou non à l'hydrocortisone. Sur l'ensemble de nos observations, 9 ont pu faire l'objet d'une surveillance allant de 6 mois à 3 ans.

1) *Les mesures diététiques ont été utilisées seules d'emblée dans 7 cas :*

— Dans 4 cas concernant soit des enfants présentant une hypoglycémie fonctionnelle avec cétose (obs. A2, A4) soit des enfants présentant une hypoglycémie avec déficit endocrinien (obs. B5, B9) ces simples mesures ont été suffisantes pour prévenir les accidents hypoglycémiques (l'observation B5 concerne un déficit en cortisol, l'observation B9 un déficit associé au cortisol plus ad rénaline).

— Dans 3 cas (ob. A3, B2 et B4) ces mesures ont été insuffisantes, de nouveaux accidents hypoglycémiques étant survenus qui ont nécessité l'adjonction d'un traitement par l'hydrocortisone (obs. B2 et B4).

2) *L'association mesures diététiques hydrocortisone a été prescrite d'emblée chez deux malades présentant une hypoglycémie avec déficit endocrinien (obs B3) déficit associé en cortisol et en adrénaline, (obs. B14) déficit isolé en cortisol*

L'utilisation de ces mesures thérapeutiques simples, sous surveillance régulière, nous a paru toujours donner de bons résultats : nous n'avons noté, avec les doses d'hydrocortisone employées, aucun effet secondaire et de même nous n'avons jamais observé de « résistance » au traitement.

Connaissant le caractère généralement régressif de ces accidents au cours de la deuxième enfance, ces mesures thérapeutiques réalisent donc un traitement « d'attente » efficace et satisfaisant.

CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail est basé sur l'analyse de 20 observations d'hypoglycémie fonctionnelle de l'enfant que nous avons étudiées dans le service. Il nous a permis de montrer et les observations les plus récentes de la littérature en témoignent, que si de nombreux points sont acquis, il persiste encore des inconnues.

L'hypoglycémie fonctionnelle représente la variété la plus fréquente des hypoglycémies de l'enfant, et à côté de son expression clinique la plus commune,

— l'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose, l'exploration endocrinienne a permis de dégager une forme nouvelle,

— l'hypoglycémie fonctionnelle avec déficit endocrien caractérisée par le défaut de mise en jeu des systèmes hormonaux hyperglycémiants. Les formes « idiopathiques » apparaissent ainsi de plus en plus rares.

Cette notion de déficit endocrinien est connue depuis quelques années, mais les observations sont rares, les résultats sont disparates, ce qui confère à notre travail groupant 14 observations d'hypoglycémie avec déficit endocrinien, un intérêt actuel.

Du reste les limites entre ces deux types d'hypoglycémie fonctionnelle, avec cétose et avec déficit endocrinien, ne sont pas strictes puisqu'il existe entre eux comme nous l'avons montré de nombreux points communs étiologiques, cliniques et biologiques.

Le mécanisme physiopathologique exact de la cétose, le rôle de ce déficit endocrinien dans l'hypoglycémie elle-même, sont encore mal élucidés et il est incontestable qu'une connaissance plus approfondie du rôle de certaines substances primordiales, telles le glucagon et le facteur lipomobilisateur permettra une appréciation plus exacte de ces mécanismes.

Mais chez ces enfants dont la caractéristique commune est cette sensibilité particulière au jeûne glucidique, le problème semble être moins celui des anomalies périphériques de mieux en mieux connues grâce aux progrès de l'exploration métabolique et hormonale que le problème « cérébral » de leur régulation centrale de la glycémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSAN R., TCHOBROUSTKY G.
La cetogenèse - Mécanisme, Régulation, Retentissements métaboliques.
Rev. Eur. Et. Clin. B 10. XV, 489-504, 1970.

2. ASTWOOD E.D., BARRET R.J., FRIESEN T.T.
Two metabolically actives peptides from porcine pituitary glands.
Prot. Nat. Acad. Sci. 47 : 1525, 1961.

3. BAKER L., KAYE R., ROOT A. W., PRASARD A.L.N.
Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy.
J. Pediat. vo. 171, 4 : 494-505, 1967.

4. BAKER J.R.
Newer considerations in the diagnosis and management of fasting hypoglycemia.
Surg. Clin. North Amer. vo/149, n° 1, 1969.

5. BAKER L., WINEGRAD A.I., VALLET H.L., CLEMENTS R.S., BONGIOVANNI A.M.
A New hypoglycemic syndrom : fasting and reactive hpoglycemia, normal growth, and deficient plasma growth hormone.
(A paraître).

6. BAKER L., WINEGRAD A.I.
Fasting hypoglycemia and metabolic acidosis, with deficiency of hepatic fructose 1 - 6 diphosphatase activity.
The Lancet, July 4, 1316, 1970.

7. BALLASSE E. and OOMS H.A.
Changes in the concentration of glucose, free fatty acids, insulin and ketone bo dies in blood during sodium beta hydroxybtutyrate infusions in man.
Diabetologia. 4 : 133, 1968.

8. BAUER H.G.
Endocrine and metabolic conditions reated to pathology in the hypothalamus : a rewiew.
J. Ner. Ment. Dis. 128 : 323-338, 1959.

9. BAYARD F.
Le dosage des 11 hydroxycortico-stéroïdes plasmatiques, non conjugués.
Thèse Toulouse. 1968.

10. BERGEN S.S., HASHIM A.S., VON ITALLIE Th. B.
Hyper ketonemia induced in man by medium chain triglyceride.
Diabet - 15, 10 : 723, 1966.

11. BIRK Y., LI Ch.
Isolation and properties of a new biological active peptide.
J. Biol. Chem. 239, 1048, 1964.

12. BLAKE P.T., COLLIP J.B. and THOMPSON D.L.
The effects of anterior pituitary extracts on acetone body excretion in the rats.
J. Physiol. 83 : 385, 1954.

13. BOISSE J., SAUDUBRAY, CHARPENTIER C.
Les états d'acidocétose périodique chez l'enfant.
Med. Inf. 8 oct., 631-643, 1970.

14. BRASEL J.A. WRIGTH J.C., WILKINS L., BLIZZARD R.M.
An evaluation of 75 patients with hypopituitarism beginning in childhood.
Amer. J. Med. 38 : 484-498, 1965.

15. BROBERGER O., JUNGNER I., ZETTERSTROM R.
Studies in spontaneous hypoglycemia in childhood.
J. Pediat. 55 : 713-719, 1959.

16. BROBERGER O., ZETTERSTROM R.
Hypoglycemia with and inability to increase the epinephrine secretion in insulin induced hypoglycemia.
J. of Pediat. 39 : 215, 1961.

17. BRUNJES S., HODGMAN K., NOVACK J.P.
Adrenal medullary function in idiopathic spontaneous hypoglycemia of infancy and childhood.
Amer. J. Med. 34 : 168-173, 1963.

18. CAHILL G.F., HERRERA M.G., MORGAN A.P., SOELDNER J.S., STEINKE J., LEVY P.L., REICHARD G.H., KIPNIS D.M.
Hormone fuel interraction ship during fasting.
J. Clin. Invest. 45 : 1751, 1966.

19. CHALMERS J.M., KECKWICK A., PAWAN G.L.S.
Fat mobilizing activity of human urines.
Lancet, 1 : 866, 1964.

20. CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., CASTEL J., MOREL G.
Vomissements acétonémiques symptomatiques d'intolérance congénitale au fructose chez 2 sœurs.
Arch. Fr. Pediat. 25 : 745-759, 1968.

21. CHAPTAL J., JEAN R.
Hypoglycémies du nourrisson et de l'enfant.
E.M.C. Pediat. 73, 1964.

22. CHAUSSAIN J.-L., GEORGES P., JOB J.-C.
Etude de tolérance à un jeûne de 24 heures chez les enfants normaux et les enfants présentant une hypoglycémie cétogène.
(A paraître).

23. CHAUSSAIN J.-L.
Hypoglycémie spontanée de l'enfant et du nourrisson.
Thèse Paris : 1968.

24. COHEN J. et GRALL F.
L'hypotrophie foetale.
Rev. Prat. 6 : 3027, 1970.

25. COLLE E. and ULSTROM R.
Ketotic hypoglycemia.
J. of Pediat. 64 : 632, 1964.

26. CONN J.W., and SELTZER H.S.
Spontaneous hypoglycemia.
Am. J. Med. 19 : 460, 1955.

27. CORNBLATH M., SCHWARTZ R.
Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.
Philadelphie 1966, Saunders ed. 34.

28. CORNBLATH M., ROSENTHAL, REISNER S., WYBREGT S., CRANE R.
New Engl. J. Med. 269 : 1271, 1963.

29. DALOUS A., ROCHICCIOLI P., GHISOLFI J.
Les hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques de l'enfant.
Rev. Med. Toul. V, 479-494, 1969.

30. DARROW D.C., CARREY M.K.
A clinical and chemical study of non diabetic ketosis with acidosis.
J. Pediat. 6 : 679, 1935.

31. DOAR J.W.H., MAW D.S.J., SIMPSON R.D., AUDHYA T.K., WYNN V.
The effects of growth hormone on plasma glucose, NEFA, insulin and blood pyruvate during intravenous glucose tolerance tests.
J. Endocr. 45 : 137, 1969.

32. DRASH A. and WOLFF E.
Drug therapy in leucine sensitive hypoglycemia.
Metabolism 13 : 487, 1964.

33. DRASH A.
J. of Pediat. 570, 1968 (Abstracts).

34. DUNER H.
The influence of the blood glucose levels on the secretion of adrenaline and noradreenaline from the suprarenal.
Acta. Physiol. Scand. 28 (suppl. 102) 7 : 77, 1953.

35. EHRLICH R.M., MARTIN J.M.
Diazoxide in the managment of hypoglycemia in infancy and childhood.
Amer. J. Dis. Child. vo/117, 411-416, 1969.

36. EHRLICH R.M.
Hypoglycemia in infancy and childhood.
Arch. Dis. Child. 46 : 716, 1971.

37. ELIAS H.L. and TURNER R.
Spontaneous hypoglycemia shock in children, report of four cases.
J. A. M. A. 98 : 2198, 1932.

38. EULER (Von) U.S. and LUET R.
Effect of insulin on urinary excretion of adrenaline and noradrenaline.
Metabolism. 1 : 528-532, 1952.

39. FAJANS S.S., FLAYD J.C., KNOPF R.F. and CONN J.W.
A comparaison of leucine and aceto-acetate induced hypoglycemia in man.
J. Clin. Invest. : 2003, 1964.

40. FELIG PHETAL.
Blood glucose and gluconcogenesis in fasting man.
Arch. Int. Med. 123, 3 : 293-298, 1969.

41. FERNANDEZ J., PIKAARD N.A.
Ketosis in hepatic glycogenosis.
Arch. Dis. Child. 47 : 41, 1972.

42. FINKELSTEIN W.J, KREAM J., LUDAN A., HELMAN L.
Sulfatation factor : en explanation for continual growth in the absence of immuno asseyable growth hormon with patients with hypothalamic tumors.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 : 13, 1972.

46. FREYCHET P.
La néoglycogenèse.
Path. Biol. vo/18, n° 9-10, 495-505, 1970.

47. FROHMANL.A., Mac GILLIVRAY M.H., ACETO Th.
Acute effects of H.G.H. in insulin secretion and glucose utilization in normal and G.H. deficients subjects.
J. Clin. Endocr. 27 : 561, 1967.

48. GABILAN J.-C. et CHAUSSAIN J.-L.
L'association hypoglycémie idiopathique et la cataracte chez l'enfant.
Arch. Franç. Pediat. 26 : 633, 1969.

49. GABILAN J.-C., CHAUSSAIN J.-L.
Hypoglycémies spontanées, recurrentes, idiopathiques de l'enfant et du nourrisson.
Rev. Pediat. 5 : 323-337, 1968.

50. GAILANI S.D., ROQUE A.L., BAND A., ROSS Ch.
Hypopituitarism due to localized hypothalamic lesions.
Arch. Int. Med. 126 : 284-286, 1970.

51. GLICK S.M., ROTH J., YALOW R.A. and BERSON S.A.
Recent prog. Horm. Res. 21 : 241, 1965.

52. Mc Chesney GOODAL.
Decreased epinephrin excretion in idiopathic hypoglycemia.
Am. J. Dis. Child. 123, 1972.

53. GOODMAN H.G., GRUMBACH M.M., KOPLAN L.S.
Isolated growth hormone and multiples pituitary hormone deficiencies.
New. Eng. J. Med. 278, 2 : 57-68, 1968.

54. GOODNER C.H., FREINKEL N.
J. Clin. Invest. 40 : 21, 1961.

55. GOURMELIN-COMBORRIEU et BINOUX.
Explorations hormonales chez les enfants atteint d'hypoglycémie idiopathique.
Jour. Par. Ped. 1971.

56. GRAY C.H.
Ketonemia in infancy.
Lancet 2 : 1017, 1947.

57. GRUENWALD R., MINTH H.N.
Am. J. Obst. Gyn. 82 : 312, 1961.

58. HABBICK B.F., Mc NEISTH A.S., STEPHENSON J.B.P.
Diagnosis of ketotic hypoglycemia in childhood.
Arch. of Dis. Child. 46 : 295, 1971.

59. HAMILTON, BAKER, KAYE, KOOP.
Subtotal pancreatectomy in the management of severe peristent idiopathic hypoglycemia in children.
Pediat. 39 : 49, 1967.

60. HARTMANN A.T., and JAUDON J.C.
Hypoclycemia.
J. Pediat. 11 : 1, 1937.

61. HEYMANN W.
Metabolic studies on age disposition to ketosis in human.
J. Pediat. 12 : 21, 1938.

62. HOEKFELT B.
Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues.
Acta. Physiol. Scand. 25 (supl. 92) 5 - 134, 1951.

63. HUNG W., MIGEON C.J.
Hypoglycémie chez un garçon de 2 ans avec insuffisance en ACTH et insensibilité de la medullosurrénale à l'hypoglycémie insulinique.
J. Clin. Encocr. Métab. 28 : 146, 1968.

64. HUNTER W.M., GREENWOOD F.C.
Brit. Med. J., 1 : 804, 1964.

65. ITALLIE (Von) T.B. and BERGEN S.S.
Ketogenesis and hyperketonemia.
Amer. J. Med. 31 : 909, 1961.

66. JEAN R., BONNET H., DUMAS R.
Hypoglycémie recurrente, manifestation initiale et prédominante d'une insuffisance diencéphalohypophysaire.
Rev. Ped. VI, 5 : 323-330, 1970.

67. JENKINS D.J.A.
Ketones bodies and the inbibition of free fatty acid release.
Lancet, II, 7511 : 338, 1967.

68. JEFFERSON L.S.
Role of adenosine 3'5' monophosphate in the effects of insulin and anti-insulin serum on liver metabolism.
J. Biol. Chem. 243 : 1031, 1968.

69. JOHNSONBAUGH R.E., MENKINS M.F., SOTOS J.F.
A defect of ACTH and HGH release in ketotic hypoglycemia.
J. Ped. 72 : 569, 1968.

70. JOSEPHS H.
Festing an a cause for convulsions.
A. J. Dis. Chid. 31 : 169, 1926.

71. JOSEPHS H.
Recurrents vomiting.
Am. J. Dis. Child. 31 : 655, 1926.

72. KAYE R., DAVIDSON M.H., WILLIAMS M.L. KUMAGAI M., PICOU D.M.
The reponse of blood glucose, ketones, and plasma non esterified fatty acids, to fasting and epinephrine injections in infants and children. children.
J. of Ped. 6 : 836, 847, 1959.

73. KINSBOURNE M., WOOLF L.
Idiopathic infantile hypoglycemia.
Arch. Dis. Child. 34 : 16-170, 1959.

74. KOGUT M.D., BLOSCKOWICKS M. DONNELL G.M.
Idiopathic hypoglycemia.
J. Pediat. 74, 6, 853-871, 1969.

75. KREBS H.A., SPEAKE R.N. HEMS R.
Acceleration of renal gluconeogenesis by ketones bodies and fatty acids.
Biochim. J. 74 : 712, 1965.

76. KUSHNER R.S., LEINLI L., SMITH D.W.
ZN glucagon in the management of idiopathic hypoglycemia.
J. Pediat. 63 : 1111, 1963.

77. LECLAIR M.
A case of fatal cyclic vomiting.
Canad. M. A. J. 74 : 641, 1956.

78. LORIDAN L., SENIOR B.
Effects of infusion of ketones in children with ketotic hypoglycemia.
J. Pediat. vo/176, 1 : 69-74, 1970.

79. LULA O., LUBCHENKO, HANSMAN C., DRESSLER M. BOYD E.
Intrauterine growth as estimated from live born birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Ped. 32 : 793, 1963.

80. MADISON L.L., MEBANC D., UNGER R.H., LOCKNER A.
The hypoglycemic action of ketones. Evidence for a stimulatory feed-back of ketones on the pancreatic beta cells.
J. Clin. Invest. 43 : 408, 1964.

81. MADISON L.L., COOMBS B., ADAMS R., STRICKLAND W.
The physiological signifiance of the secretion of endogenous insulin to the portal circulation.
J. Clin. Invest. 39 : 507, 1960.

82. MADSEN A.
Spontaneous hypoglycemia with convulsions and deficient adrenaline secretions.
Acta. Paed. Scand. 54 : 483-488, 1965.

83. MAHLER R.J.. SZATIO D.
Early insulin synergetic activity of growth hormon.
Diabetes, 18 : 550-555, 1969.

84. MANN T.P.
Recurrent hypoglycemia, haematemesis, and ketonemia in identic al twins.
Proc. Roy. Soc. Med. 52 : 1023, 1959.

85. MARFAN.
Les vomissements périodiques avec acétonémie.
Arch. Med. Inf. 24, 1921.

86. MARKS-VINCENT, GREENWOOD F.C., HOWORTH P.J.N., SAMOLS E.
Plasma growth hormone levels in spontanous hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. 27 : 523, 1967.

87. MARTIN M.A., MARTIN A.L.
Idiopathic hypoglycemia a defect of hypothalamic ACTH releasing factor secretion.
(A paraître).

88. NADLER J., NEUMAN F.H., GERSBERG L.
Hypoglycemia, growth retardation and probable isolated G.H. deficiency in a 1 year old boy.
J. Pediat. 67 : 977-983, 1963.

89. NAKAGAWA K. HORIUCHI H., MASHIMO K.
Further studies on the relation beet ween growth hormon and cortico trophin secretion in insulin induced hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. 32, 188, 1971.

90. NATHAN C., LAROCHE Ch.
Le facteur lipomobilisateur d'origine hypophysaire.
Path. Biol. vo/18, 15-16 : 765, 1970.

91. NEWSHOLME E.A., RANDLE P.J., MANCHESTER K.L.
Inhibition of the phosphofructokinase secretion in perfused rat heart by respiration of ketones bodies fatty acids and pyruvate.
Nature, 193 : 270, 16962.

92. OWEN O.F., MORGAN A.P., KEMP H.G., SULLIVAN J.M., HERRERA M.G., CAHILL G.F.
Brain metabolism during fasting.
J. Clin. Invest. 46 : 10, 1967.

93. Mc QUARRIE I.
Idiopathic spontaneously occuring hypoglycemia in infants.
Am. J. Dis. Child. 87 : 399-428, 1954.

94. RABEN M.S. HOLLENBERG C.H.
Effects of G.H. en plasma fatty acids.
J. Clin. Invest. 38 : 484-488, 1959.

95. RECTOR J.M. and JENNING M.E.
Functionnal hypoglycemia in childhood with particular to recurrent convulsive manifestations.
Am. J. Dis. Child. 53 : 1012, 1937.

96. REISNER S.H., FORBES A.R., CORNBLANTH M.
The small of twins and hypoglycemia.
Lancet 6 : 524, 1965.

97. ROCHICCIOLI P., RIBOT Cl., GHISOLFI J., DALOUS A.
Le test à la lysine 8 vasopressine. Résultats chez 50 enfants normaux.
Pediatrie 26 : 1-5, 1971.

98. ROE Th. R., KOGUT M.
Hypopituitarism and ketotic hypoglycemia.
Amer. J. Dis Child. 121, 1971.

99. ROSS S.G. and JOSEPHS H.
Observation on the metabolism of recurrent vomiting.
Am. J. Dis. Child. 28 : 447, 1924.

100. ROSENBLOOM A.L. and SHERMAN L.
The natural history of idiopathic hypoglycemia of infancy and its relation to diabetes mellitus.
New England J. Med. 274 : 815, 1966.

101. ROSENBLOOM A.L., SMITH D.W., COHAN R.C.
Zn glucagon in idiopathic hypoglycemia in infancy.
Am. J. Dis. Child. 112 : 107, 1966.

102. ROSSIER A., CALDERA R., JOLY P.
L'hypoglycémie néo-natale..
Ann. Ped. 17 : 413-425, 1970.

103. ROTH J.S.M., GLICK R.S., YALOW S. BERSON S.A.
Science. 140 : 987, 1965.

104. ROYER R., GABILAN J.
L'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose de l'enfant.
In. Jour. Par. Ped. 1967 (192-200).

105. ROYER R. RAPPAPORT R., GABILAN J., CANET J., BONNICI F.
Manifestations hypoglycémiques initiales dans une forme familiale de défaut isolé en somathormone.
Ann. Ped. 17 : 828, 1970.

106. RUDMAN D., DIGIROLAMO M., SEIDMAN F.
Purification and properties of a component of the pituitary gland wich produces lipemia in the rabbit.
Endocrinology, 68 : 273, 1961.

107. SALOMONSEN L.
Effects of insulin and epinephrine on the blood acetone in fasting children.
Am. J. Dis. Child. 40 : 718, 1930.

108. SAULS H.S.
Ketotic hypoglycemia : quantitation of ketosis and liver glycogen during the ketogenic test diet.
Proc. Soc. Ped. Res. 190, 1964.

109. SELTZER H.S., FAJANS S.S., CONN J.W.
Spontaneous hypoglycemia as an early manifestations of diabetes mellitus.
Diabètes : 5 : 437, 1956.

110 SENIOR B., LORIDAN L.
Gluconeogenesis and insulin in the ketotic variety of childhood hypoglycemia and in control children.
J. of Pediat. vo/74, 4 : 529-539, 1969.

111. SENIOR B., LORIDAN L.
Direct regulatory effect of ketones in lipolysis and glucose concentrations in man.
Nature 219 : 83, 1968.

112. SHAW E.B., MORIORTY M.
Hypoglycemia and acidosis in fasting children with epilepsy.
Am. J. Dis. Child. 23 : 523, 1924.

113. SIZONENKO P.C., VALLOTON M.B., TERRAZ M. PAUNIER L.
Childhood hypoglycemia plasma glucose and renin response to 2 deoxyglucose. A new diagnostic test for epinephrine insuffisency.
(A paraître).

114. SLONE D., SOELDNER J.-St., STEINKE J., CRIGLER J.
Serum insulin mesurements in children with spontaneous hypoglycemia and in normal children and adults.
New Engl. J. Med. 274 : 820, 1966.

115. SOVIK O., OSEIDS, VIDNES J.
Ketotic hypoglycemia in a four year old boy with adrenal cortical insuffisiency.
Acta Ped. Scand. 61 : 465, 1972.

116. SOYKA F.F., MOLLIVER M. Crawford J.D.
Idiopathic hypoglycemia of infancy treated with growth hormone.
Lancet. 1 : 1015, 1965.

117. STEVENSON J.A., BOX B.M. SZLAVKO A.J.
A fat mobilizing and anorectic substance in the urine of fasting rats.
Acta Endrocr. 57 : 277-294, 1968.

118 STOKES J.M. et al.
Pancreatectomy for refactory hypoglycemia in children.
Arch. Surg. 93 : 40, 1966.

119. STROM J.M.
Periodisches Ehrechen mit ketonamic bei kindern.
Acta Paed. 18 (suppl. 3) p. 1935.

120. STUART-STEVENSON.
Text book of Pediatrics p 50-61, 1959.

121. TALBOT F.B., SHAW F.B., MERIARTY M.E.
Hypoglycemia and acidosis.
J. A. M. A. 83 : 91, 1924.

122. TCHOBROUTSKY G., ASSAN R., RASSELIN G.
European association for the study of diabetes.
Second annual meeting, Aarhus, 1966.

123. TIETZ H., ZURBRUGG R., ZUPPINGER K., KASER H.
Die kortisol regulation bei keindlinchen hypoglykamien mit nebennieren mark dysregulation.
Schwez-med Wschr. 100 : 545, 1970.

124. TRYGSTADT O.
The lipid mobilizing effect of some pituitary preparation.
Acta Endocr. 57, 1 : 81-108, 1967.

125. TILDON T.J., LEFFLER A.T., CORNBLATH M. STEVENSON J.
Abnormal glucose metabolism in skin fibroblasts culturel from a patient, with a new syndrome of ketoacidemia.
Ped. Res. 5 : 518-522, 1971.

126. VA LQUIST B., NYLANDER I.
Cyclic vomiting in a child with electrical cerebral dysrythmia.

127. WICK A.N., Mc KAY E.M.
Influence of age on ketosis.
Am. J. Physiol. 130 : 332, 1946.

128. WIELAND O.
Ketogenesis and its regulation in advances in metabolic disorders.
Vol. 3 New York. 1968. Academic Press. Ed.

129. WILLIAMSON J.R. and KREBS H.A.
Aceto acetate as fuel of respiration in the perfused rat heart.
Biochem. J. 80 : 540, 1961.

130. YALOW R.S., BERSON A.B.
Dynamic insulin secretion in hypoglycemia.
Diabetes : 14 : 341, 1965.

131. ZURBRUGGS R.P., SIDIROPOULOS D.
Epinephrine and cortisol dysregulation in neo-natal cerebral hemorrage with hypoglycemia.
Depart of pediat. Univ. Children's Hospital. Berne Switzerland.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 12 octobre 1972.

Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

Le Président de Thèse
A. DALOUS